THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 25 novembre 1909.

PAR

GEORGES DUHAMEL

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

L'ACIDE THYMINIQUE

DANS LA THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES GOUTTEUSES

Président : M. DEBOVE, *professeur.*

Juges : MM. POUCHET, *professeur.*
JEANSELME, *agrégé.*
CASTAIGNE, *agrégé.*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1909

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS :	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD. / DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. / DIEULAFOY. / DEBOVE. / LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	PIERRE DELBET. / QUENU. / RECLUS. / SEGOND.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. / BAR. / RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBÉCOURT.
BALTHAZARD.	DÉMELIN.	LECENE.	OMBRÉDANNE.
BRANCA.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BEZANÇON.	DUVAL (PIERRE).	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LŒPER.	RENON.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET (A.)	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Au Docteur PIERRE-EMILE DUHAMEL, mon père ;

A ma MÈRE.

A mon ami, M. GEORGES REBIÈRE

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE.

A mon Président de Thèse :

Monsieur le Professeur DEBOVE

DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE;
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE;
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR;
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BEAUJON.

AVANT-PROPOS

On a beaucoup écrit sur la goutte. D'illustres travaux ont pu s'inspirer des souffrances de malades illustres, et le temps est loin où le glossateur et historien Du Cange appelait l'épilepsie « goute félonesse », et parlait ailleurs d'un jeune enfant atteint « d'une maladie d'avertin de teste, nommée goutte, dont il cheoit voulentiers par intervalles ». Paré a pu restreindre les limites du terme sans le ramener encore à son exacte signification; mais l'intuition fut profonde qui lui fit écrire: « Les goutes qu'on appelle naturelles occupent les jointures » et surtout: « ...le vocable de goute, qui est françois, luy peut avoir esté attribué parce que les humeurs distillent goute à goute sur les jointures: ou pour ce que quelquefois une seule goute de ceste humeur fait douleur très grande... »

Depuis, l'histoire de la goutte est semée des plus grands noms de la médecine, et l'étude de cette maladie n'a pas cessé d'amener de nouvelles théories pathogéniques toujours plus précises et déterminant des thérapeutiques toujours plus fructueuses.

Ces derniers temps, surtout, ont vu l'essai d'un si grand nombre de remèdes, que la question reste de la plus haute actualité.

Plus que jamais on répudie la philosophie ironique de madame de Sévigné : « Il faut souffrir la goutte quand on l'a méritée ». — Et comment ne trouverait-on pas mille autres citations curieuses sur une maladie qui, par son caractère « aristocratique », est un fléau presque électif des classes de la société les plus en vue, les plus en relief ?

L'abondance même des travaux sur ce sujet et la compétence des auteurs déconseilleraient un nouvel essai, même contributaire. Pourtant, la thérapeutique moderne, fort élargie, m'a semblé souffrir encore quelques consciencieuses études sur ses terrains les moins explorés. Un laboratoire m'a été largement ouvert pendant les longs mois qu'a demandés la collection de mes documents; la bienveillance des médecins m'a permis de réunir quelques observations ; et c'est à tous ces motifs que je dois d'apporter cette contribution modeste à la thérapeutique des maladies goutteuses.

*
* *

Cette contribution doit comporter :

Un résumé historique des travaux relatifs à la thérapeutique de la goutte par les *produits de la décomposition des nucléines* (Minkowski).

Une étude chimique de l'acide thyminique qui, de tous ces produits, est ici le seul en cause.

Un exposé des théories modernes sur la goutte et en particulier des travaux de Schmoll.

J'ai pour cette première partie beaucoup emprunté aux conclusions des ouvrages antérieurs. J'expose plus loin la critique à laquelle donnent lieu ces ouvrages mêmes.

J'ai dû, à cet effet, produire un certain nombre d'expériences personnelles tant destinées à *vérifier* qu'à *modifier* les idées qui m'ont servi de point de départ.

Enfin je donnerai une étude pharmacodynamique et clinique du remède envisagé, le tout appuyé sur des observations pour lesquelles j'ai fait de très nombreuses analyses d'urines et dressé des résumés graphiques.

*
* *

Je dois exprimer ici mes remerciements à M. le Professeur Dastre dont la bienveillance m'a permis de poursuivre, à la Sorbonne, les expériences sur les animaux, expériences que l'on trouvera relatées dans cet ouvrage.

*
* *

Je produis mes expériences et travaux personnels dans l'état où ils sont à ce jour, me réservant de les compléter encore par des contributions ultérieures.

24 Octobre 1909.

HISTORIQUE

La nouvelle orientation que la thérapeutique de la goutte et des maladies uriques a prise dans ces dernières années résulte de trois grands ordres de recherches :

a) Les travaux purement chimiques concernant les corps xanthiques et leurs rapports avec l'acide urique ;

b) Les nombreux essais physiologiques relatifs à la production de l'acide urique dans l'organisme, à sa solubilisation et à son élimination ;

c) Les expériences cliniques tendant à établir une nouvelle pathogénie des maladies goutteuses.

*
* *

Depuis 1866, année où la nature urique de la goutte fut précisée par Garrod, l'interprétation des faits pathologiques de cette diathèse n'a pas cessé d'évoluer.

Tout d'abord, c'est à Kossel que l'on doit la belle découverte de la relation entre les acides nucléiniques et les bases xanthiques (xanthine, hypoxanthine, guanine, adénine) dont on avait, avant lui, cherché l'origine dans les matières albuminoïdes.

E. Fischer a complètement élucidé les questions relatives à la constitution chimique de l'acide urique et des bases xanthiques, ainsi qu'aux rapports de ces différents composés entre eux.

Les travaux du même chimiste ont prouvé la formation de l'acide urique aux dépens de ces bases puriques, par de simples phénomènes d'oxydation.

*
* *

Dès 1889 des études physiologiques s'amorcent sur les faits chimiques. Horbaczewsky cherche l'origine de l'acide urique dans la destruction de l'élément nucléaire des phagocytes. En 1893 Weintraub, avec plus de précision, démontre l'origine nucléinique de l'acide urique physiologique en remarquant l'augmentation énorme de l'excrétion urique sous l'influence d'une ingestion de thymus, organe particulièrement riche en nucléines.

Hess et Schmoll prouvent alors que non seulement les nucléo-albuminoïdes sont l'origine alimentaire de l'acide urique excrété, mais qu'encore ils en sont la source unique, à l'exclusion des albuminoïdes simples non moins que des para-nucléo-albuminoïdes, *au moins chez l'homme sain.*

Cependant dès 1893 Kossel observait que l'adjonction d'une petite quantité d'acide nucléinique à des solutions de bases puriques modifiaient les réactions de précipitation de ces bases. Puis en collaboration avec Neumann il isolait l'acide thyminique et constatait que ce corps jouissait d'une propriété analogue, et telle que l'adjonction de cet acide aux solutions de bases xanthiques dissimulait ces bases dans le milieu où les acides, par exemple, ne les pouvaient plus précipiter.

Sur les indications de Kossel, Goto fait des recherches extrêmement précises sur l'action de l'acide thyminique vis-à-vis des solutions d'acide urique et établit ce pouvoir « dissimulateur » du nouveau corps. Il ne s'agit plus d'un dissolvant de l'acide urique, mais bien d'un corps capable de se combiner avec lui et d'altérer ses propriétés physi-

ques et chimiques. — (Signalons en passant que toutes les recherches de Goto ont eu lieu sur un acide urique déjà solubilisé par des quantités variables d'alcalis et que ce mode d'expérience n'a pas été modifié ultérieurement puisque Zucker le reproduit à peu près). Les travaux de Goto datent de 1900.

*
* *

Dès lors la médecine cherche dans ces matériaux les bases d'une nouvelle théorie pathogénique des maladies uriques, puis d'une thérapeutique.

Les anciennes idées de Garrod n'expliquaient la présence et la rétention de l'acide urique dans le sérum qu'à la faveur de lésions rénales modifiant les conditions d'élimination de cet acide; idées combattues par Schmoll, Reach, Smith-Gerôme, qui ont prouvé que le rein du goutteux n'était pas toujours malade, et que d'ailleurs un rein malade ne s'opposait pas toujours au passage de l'acide urique.

Bouchard, Ebstein, Cantani, expliquaient d'autre part la présence de l'acide urique dans le sérum goutteux par l'exagération de la production de cet acide; théorie insuffisante si l'on remarque que l'augmentation de l'acide urique doit déterminer simplement une augmentation de l'excrétion tant que le rein n'est point imperméable.

L'hypothèse de Roberts concernant la formation de biurates précipitables aux dépens de quadriurates physiologiques, normaux, mais en excès, a été détruite par Fischer qui a démontré l'inexistence des quadriurates en question.

Murchison a pensé à la formation d'acide urique par une oxydation défectueuse des albumines au cours de la digestion. Mais on sait la réfutation de ces idées par les travaux de Schmoll.

C'est alors que Minkowski pense que la dissimulation

normale de l'acide urique du sérum peut être due à la présence simultanée et physiologique de cet acide thyminique dont l'action in vitro est très caractéristique. Minkowski non seulement élucide la question de l'acide urique physiologique, mais encore signale l'acide urique de synthèse et par surcroît oriente les recherches thérapeutiques en écrivant : « *N'est-il pas possible d'utiliser dans le traitement de la goutte les produits de dédoublement de l'acide nucléinique ?* ». Cela en 1903, date de la publication à Vienne du traité de Minkowski sur la goutte. C'est alors que Schmoll, de Baltimore, achève d'asseoir la nouvelle théorie en reprenant les expériences de Minkowski et de Wiener sur la formation d'un acide urique de synthèse; il démontre le caractère pathologique de cet acide et son action indubitable dans la goutte ; enfin il administre l'acide thyminique aux goutteux et signale la constante augmentation de l'excrétion urique sous l'influence de cette médication. La communication de Schmoll est de 1904. A partir de ce moment l'acide thyminique entre de droit dans la pharmacopée. L'année suivante, en 1905, Robert Fenner, d'Edimbourg, publie une étude appuyée par d'éclatantes observations.

Puis Bluth de Charlottenburg, Breton de Dijon, Zucker, Wolffberg, Panescu, apportent d'importantes contributions à l'étude de ce médicament.

NOTIONS

SUR LA CONSTITUTION CHIMIQUE DE L'ACIDE THYMINIQUE.

CONSTITUTION, FORMULES, ORIGINE.

L'acide thyminique est un corps organique quaternaire qui renferme dans sa molécule presque tout le phosphore de la nucléine dont il dérive (Berthelot.)

Minkowski a fixé sa composition sous la formule suivante :

$$C^{30}\,H^{46}\,Az^{4}\,O^{15}\,2\,P^{2}\,O^{5}$$

Kossel lui donne d'autre part cette constitution :

$$C^{16}\,H^{25}\,Az^{3}\,P^{2}\,O^{12}$$

Cette dernière formule est en rapport avec celle que Berthelot, dans son traité de chimie organique, fixe au sel de baryum du corps que nous étudions :

$$C^{16}\,H^{23}\,Az^{3}\,P^{2}\,O^{12}\,Ba.$$

L'acide thyminique est un corps de composition définie, d'obtention difficile, et qui existe dans la nature où il se produit lors de la décomposition des nucléines.

Les nucléines représentent une des trois grandes classes de matières protéïques.

Résumons : La première classe comprend les substances albuminoïdes proprement dites, subdivisées en albumines et en globulines.

La seconde classe est constituée par les paranucléo-albuminoïdes qui déjà, renferment une certaine quantité de phosphore (exemple : la caséine du lait).

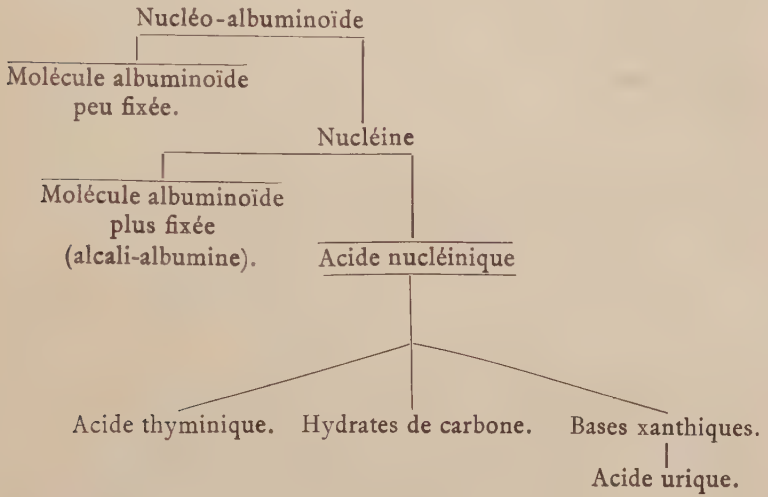
La troisième classe comprend les nucléo-albuminoïdes. Ces corps sont formés d'une nucléine et d'une molécule albuminoïde peu fixée que sépare facilement l'action des diastases digestives, par exemple. La nucléine ainsi isolée contient encore une molécule albuminoïde plus stable, plus fixée et que l'on appelle alcali-albuminoïde du fait de sa dissociation possible sous l'action des alcalis dilués. A côté de cette dernière molécule albuminoïde se trouve un groupe prosthétique vrai constitué par l'acide nucléique. Cet acide nucléique est lui-même dissociable de plusieurs façons.

L'étude de la décomposition des acides nucléiques et des produits auxquels elle donne lieu a été particulièrement poursuivie par Kossel, par Bang, par Neumann. Ces auteurs, en considérant l'acide nucléinique du thymus, ou acide thymonucléinique, ont pu aboutir à cette conclusion que, traité par les acides minéraux très dilués, à chaud, ou même simplement par l'eau bouillante, ce corps se décomposait en donnant 1° un acide particulier, l'acide thyminique (ou thymique) ; 2° des substances réductrices qui sont des hydrates de carbone; 3° des bases du groupe purique, parmi lesquelles la guanine, l'adénine et la xanthine.

Cette décomposition peut être réalisée dans la nature sous l'influence des microbes de la putréfaction.

L'acide nucléinique du thymus n'est pas le seul qui présente cette propriété; d'autres acides nucléiniques, provenant de la rate, de la laitance d'esturgeon ou de saumon, et, notamment, de la levure de bière, ont pu se décomposer avec des résultats analogues.

Je reproduis ici le *schéma classique* qui résume les faits précédemment énoncés :



Ce schéma permet déjà de voir comment l'acide urique prend naissance aux dépens des bases xanthiques et nous aurons longuement l'occasion de revenir sur l'importance de cette production simultanée d'acide thyminique et d'acide urique.

Propriétés de l'acide thyminique. — Le corps dont nous venons d'indiquer l'origine et les modes d'obtention se présente sous l'aspect d'une poudre amorphe, assez facilement hygrométrique, d'un toucher fin, d'une odeur faible qui rappelle celle des peptones, d'une couleur jaunâtre, d'une saveur à peu près nulle. L'humidité l'agglomère et fait virer sa couleur au brun. Obtenu pur par évaporation d'une solution concentrée il se présente sous forme de pellicules ou de masses gommeuses foncées, assez transparentes et peu friables.

Je parle ici de l'acide thyminique français que j'ai pu longuement expérimenter. J'ai eu également entre les mains un acide thyminique de fabrication allemande,

d'un prix de revient extrêmement élevé, et présentant quelques dissemblances dues sans doute à la technique de la préparation.

L'acide thyminique est très soluble dans l'eau. La solution, selon le degré de concentration, varie du jaune pâle au brun foncé. Elle est presque toujours légèrement opalescente, mais à un grand degré de pureté elle peut être parfaitement limpide. Elle jouit des propriétés générales des solutions colloïdales.

L'acide thyminique n'est pas soluble dans l'alcool. Il nous faudra revenir utilement sur ces propriétés en traitant de la pharmacologie de ce corps.

Sa solution est altérable et donne assez rapidement lieu à des phénomènes de putréfaction.

Ce corps présente une réaction faiblement acide.

Traité par l'acide sulfurique à 20 o/o et à chaud, il se décompose et parmi les produits de sa désintégration on peut retrouver l'acide orthophosphorique et un corps cristallin, *la thymine* que Berthelot définit ainsi : méthyl-5-dioxy-2. 6 pyrimidine, auquel Kossel et Neumann ont assigné la formule suivante :

$$C^{23}\ H^{26}\ Az^{8}\ O^{6}$$

et auquel Armand Gautier donne cette composition :

$$C^{5}\ H^{6}\ Az^{2}\ O^{2}$$

L'acide thyminique que j'ai pu expérimenter ne donnait pas de vrai précipité par le nitrate acide de mercure (absence d'albuminoïdes), le molybdate d'ammoniaque (phosphates) et les sels alcalins à saturation (1). Il ne donne pas non plus la réaction du biuret et aucune des réactions propres aux albumines.

Je ne veux pas parler ici de son pouvoir dissolvant et dissimulateur à l'égard de l'acide urique. J'aurai l'occasion de m'étendre sur ce sujet dans l'étude physiologique du corps.

(1) $NaCl$, $SO^{4}Na^{2}aq$, absence d'albuminoïdes.

Préparation.— L'acide thyminique s'obtient aux dépens des acides nucléiniques de diverses provenances. On prépare à partir des nucléines de la levure de bière, un acide thyminique spécial (solurol) qui, comme nous le disons plus loin, a servi à nos expériences à la Sorbonne.

Cette levure est d'abord délayée dans de l'eau, puis mise pendant quelques minutes au contact d'une solution de potasse caustique. On ajoute alors de l'acide chlorhydrique sans arriver toutefois jusqu'à la neutralité. Celle-ci est obtenue par l'acide acétique, avec quoi l'on pousse jusqu'à l'acidification franche. On filtre alors et cette solution qui contient l'acide nucléique est maintenue très longuement à une température voisine de l'ébullition et qui a pour but de désintégrer cet acide nucléique comme il fut dit plus haut. On filtre encore et l'acide thyminique formé est précipité dans le filtrat par l'alcool.

Impuretés.— La première impureté est l'albumine entraînée malgré les précipitations et les autres obstacles; on peut y remédier facilement en la coagulant et en employant pour la précipitation un alcool d'un titre plus élevé. D'autres impuretés sont constituées par des sels minéraux, en particulier des phosphates. On s'en débarrasse facilement en soumettant les solutions du corps à purifier à la dialyse.

Cette même opération peut également éliminer les sucres et particulièrement les pentoses qui constituent une impureté purement chimique et non thérapeutique, mais dont il est assez long de se défaire.

Enfin il existe une impureté fort grave et qui est constituée par les bases puriques mêmes, produites concurremment pendant la décomposition de l'acide nucléique. Ces corps constituent une impureté *physiologique* et même *thérapeutique* du produit envisagé, puisqu'ils introduisent des matériaux susceptibles en s'oxydant de donner de l'acide urique. Nous savons qu'on pourrait objecter que

la présence même de l'acide thyminique assure l'élimination de ces corps xanthiques réduits par cela même à l'innocuité, mais il ne faut pas accepter un raisonnement qui, pour être avantageux, n'en conclut pas moins à l'immobilisation d'une partie de la drogue par un *ennemi intérieur*, si l'on peut ainsi s'exprimer.

J'ai pu, pour les essais de laboratoire, préparer un acide thyminique longuement purifié par la dialyse et retiré de ses solutions après concentration dans le vide et sur l'acide sulfurique.

Dénominations diverses. — Je dois terminer cet exposé, déjà trop long mais nécessaire, en indiquant, pour plus de clarté, les dénominations diverses qu'a pu porter et que porte encore l'acide thyminique.

Minkowski, qui fut un des premiers à préconiser ce médicament, l'appelle *acide nucléotiphosphorique*.

Schmoll, Berthelot, Hugounenq, Armand Gautier emploient, avec plus ou moins de fréquence, le vocable *acide thymique*. Or cela tire son origine du *thymus* dont on extrait l'acide thymonucléinique qui a pu servir à l'obtention de notre acide thyminique; mais le terme se trouve par ailleurs déjà employé pour désigner le thymol et c'est là une regrettable cause de confusions.

Pour cette raison Zucker et la plupart des médecins et physiologistes ont adopté et emploient maintenant la dénomination *d'acide thyminique* qui ne renie pas ses raisons étymologiques et ne permet pas d'équivoque. C'est ce dernier vocable que j'emploierai tout le long de cet ouvrage.

Je dois encore signaler que l'acide thyminique pur est l'objet d'une préparation spécialisée et déposée sous le nom de *Solurol*. Enfin je cite également la dénomination d'acide *nucléotino-phosphorique* qu'emploie Walker Hall et que l'on rencontre quelquefois.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

ÉTUDE CRITIQUE DE LA THÉORIE DE SCHMOLL. — NOUVELLES HYPOTHÈSES.

Nous avons rapidement vu ce qui avait trait à la constitution chimique de l'acide thyminique, à ses propriétés, à sa préparation. Nous devons maintenant étudier ce corps au point de vue physiologique, puis nous considérerons son action pharmacodynamique et son importance thérapeutique.

Notre bref résumé historique a permis de voir à quelle succession de travaux on doit les idées actuelles sur l'acide thyminique et sur son rôle dans l'organisme; nous ne reviendrons pas sur ces recherches, mais nous exposerons les faits actuellement admis et si clairement élucidés par Schmoll dans son mémoire de 1904.

Toute la théorie de Schmoll repose sur cette double notion :

1° Chez l'homme normal l'acide urique est produit analytiquement par dédoublement des nucléines, et, parmi les produits de cette décomposition, se trouve l'acide thyminique (acide thymique de Schmoll) qui forme immédiatement avec l'acide urique une combinaison organique dissimulant l'acide urique dans les humeurs.

2° Chez le malade en proie à la diathèse goutteuse il se forme, en plus de l'acide urique normal, analytique, un acide urique de synthèse, ne provenant pas des nucléines, non dissimulé, puisqu'il n'est pas accompagné de son dissolvant physiologique, un acide urique, par conséquent, pathologique.

Nous n'avons pas à revenir sur la première proposition, purement chimique, et qui appert clairement des travaux de Fischer sur la constitution des bases puriques et leurs rapports avec l'acide urique.

La seconde proposition a été fort habilement soutenue par Schmoll, dont on peut résumer ainsi les arguments :

a) L'hypothèse d'un acide urique synthétique chez l'homme est possible, si l'on considère que cette synthèse est réalisée par les oiseaux (Minkowski).

b) Cette hypothèse est probable si l'on remarque, avec Wiener, que ce processus de formation n'est pas propre aux oiseaux, mais correspond à ce fait chimique que tous les acides avec 2 *carboxyles* et une chaîne de 3 carbones peuvent donner de l'acide urique en présence d'urée, dans l'organisme ;

c) Elle semble certaine si l'on remarque que, chez l'homme même, le nourrisson peut former ses nucléines aux dépens du lait, qui ne contient pas de bases xanthiques, et qu'un semblable processus pourrait, dans les cas morbides, s'arrêter à l'acide urique.

Je renvoie au travail même de Schmoll pour la discussion des objections concernant la précipitabilité d'un acide urique dans le sérum, en dehors de toute diathèse goutteuse, dans des cas de pneumonie, néphrite, etc...

Schmoll a appuyé sa théorie de deux séries d'expériences :

Dans la première, il a montré que l'administration de l'acide thyminique déterminait chez un malade type une augmentation toujours considérable de l'élimination urique.

Dans la seconde, il a montré que, chez le goutteux, l'excrétion urique était peu modifiée par l'ingestion des

albuminoïdes simples, mais, au contraire, augmentait considérablement par l'ingestion de caséine; le tout confirmant la formation *synthétique* de l'acide urique à partir des corps paranucléiniques.

Restait cette objection que l'ingestion de l'acide thyminique pouvait, elle-même, apporter les éléments de cette augmentation urique signalée dans le premier cas. D'autres expériences y ont répondu, prouvant que chez l'homme normal, ne possédant pas de réserves d'acide urique, l'administration du nouveau remède ne détermine qu'un mouvement presque nul dans l'excrétion envisagée.

Telle est la théorie de Schmoll avec ses démonstrations fort précises, ses objections et leur réfutation.

*
* *

Il nous a semblé bon de la vérifier par nous-même et de chercher dans les travaux parallèles des éléments destinés à la compléter.

Les expériences *in vitro* qui lui servirent de base sont à considérer comme peut l'être tout fait de laboratoire devant conduire à une conclusion *in vivo*, c'est-à-dire avec prudence.

Toutes les recherches de Goto relatives à la dissimulation chimique de l'acide urique dans un milieu par l'acide nucléinique et l'acide thyminique ont porté sur des solutions d'acide urique dans une liqueur alcaline sodique.

Il a, en effet, observé que de telles solutions additionnées d'acide thyminique ne précipitaient plus par l'adjonction de HCl, ou par l'acide carbonique, ou, tout au moins, présentaient une précipitation retardée et incomplète.

Je ne sais pas si cette façon de voir est celle qui se rapproche le plus des faits biologiques.

Dans l'organisme sain, l'acide urique et l'acide thyminique sont produits dans la même réaction ; ces corps se trouvent donc en contact à l'état naissant, pour ainsi dire, car rien ne prouve que la formation de l'acide urique soit antérieure dans la décomposition des nucléines à celle de son dissolvant. Il s'en suit donc que, malgré le caractère sodique du milieu, l'acide thyminique agit sur un acide urique fraîchement produit, avant même qu'il ait pu former combinaison avec la soude retenue d'autre part par les acides des tissus.

J'ai donc préparé des solutions d'acide thyminique et je les ai mises au contact de l'acide urique en suspension dans l'eau et à chaud. J'ai trouvé que l'acide urique ainsi traité entrait en solution dans une proportion notable, mais je n'ai pu faire coïncider mes chiffres avec aucune des données semblables que l'on trouve dans les travaux sur la question.

Fenner, d'Édimbourg, écrit, en parlant de l'acide thyminique : « *Il a la très intéressante propriété de tenir en solution son poids d'acide urique à la température de 20° C., mais à la température du sang, de 37° C., cette propriété est augmentée de 50 o/o.* » Je trouve dans une étude fort documentée de Breton, de Dijon, une phrase analogue donnant les mêmes chiffres ; mais je ne sais comment considérer ces chiffres qui ne disent pas quelle quantité d'eau les expériences ont mise en jeu et jusqu'à concurrence de quel poids de corps dissous et de dissolvant cette affirmation est vraisemblable (1). Par surcroît, nous ne savons pas si la soude n'entre pas en jeu comme dans les expériences de Goto, où elle est le vrai dissolvant, l'acide thyminique n'intervenant que pour *empêcher* ou *retarder* l'action précipitante des acides.

(1) On rencontre aussi des assertions semblables dans l'étude qu'Alfred Martinet consacre à l'acide thyminique et à la nouvelle théorie de la goutte. (Alfred Martinet. — *Les Aliments usuels*, Paris 1907).

J'ai préparé une solution de 3 grammes d'acide thyminique *pur* dans 400 cm³ d'eau distillée ; j'ai laissé cette solution au contact de 1 gramme d'acide urique (représentant un excès), le tout à chaud. Après refroidissement, j'ai filtré et précipité l'acide urique dans le filtrat ; après dosage, il s'est trouvé que ce filtrat renfermait une proportion d'acide urique de 0 gr. 43 centigr. par litre; ce qu'on peut traduire en ramenant tout au litre par ceci : 2 gr. 50 d'acide urique mis à digérer à chaud dans un litre de solution d'acide thyminique contenant 7 grammes de ce corps donnent une solution qui par refroidissement reste stable et renferme 0 gr. 43 cent. d'acide urique.

Ces chiffres sont assez lointains des données de Fenner ; on les trouve encore fort intéressants, si l'on remarque qu'il s'agit ici d'*acide urique proprement dit*, c'est-à-dire d'un corps qui n'est soluble dans l'eau qu'en proportions infinitésimales, et que surtout la solution que nous avons obtenue ainsi est stable en présence des acides. En effet, une prise du filtrat, mise au contact de l'acide acétique, non seulement ne donne aucun précipité au bout de plusieurs jours, mais encore révèle à l'analyse la teneur fixe, primitive de 0 gr. 43 centigr. au litre. Je n'ai pas essayé des expériences tendant à faire varier la teneur de cette solution selon la quantité d'eau, l'importance de l'excès d'acide urique ou la concentration du dissolvant ; il m'apparaît comme certain que chaque fois les chiffres eussent changé. L'important est qu'il y ait solution, mais surtout que cette solution soit *stable* ; car on connaît beaucoup de corps capables de dissoudre *in vitro* de grandes, de très grandes quantités d'acide urique sans que cela induise en aucune vérité physiologique ; d'autre part, l'idéal est dans un corps capable de saturer les humeurs en leur communiquant une propriété dissolvante efficace, si faible soit-elle, le temps

devant alors se charger de miner les réserves les plus considérables; et là gît la difficulté.

A ce point de vue, une observation clinique est plus importante qu'un fait de dissolution *in vitro*. Les chiffres de Schmoll relatifs à son goutteux sont fort précis; je pense apporter une contribution modeste à cette partie de la question en fournissant quelques observations, dont plusieurs sont d'autant meilleures qu'elles s'adressèrent à des malades tombant davantage sous le coup de la médication thyminique, c'est-à-dire à des malades plus sûrement *uriques* que les autres également traités.

D'autre part, j'ai renouvelé les expériences de Schmoll sur l'homme sain et je suis heureux d'aboutir à des conclusions identiques. J'y joins des expériences sur les animaux, expériences tirant toujours à de semblables résultats, c'est-à-dire à prouver l'action élective du nouveau corps dans les cas pathologiques et son indifférence à l'égard de l'organisme normal; mais je reviendrai sur ces conclusions en discutant des indications de l'acide thyminique, et j'envisagerai d'autre part, en racontant mes expériences personnelles, les remarques corollaires auxquelles elles ont pu conduire quant à la *posologie*, à la *tolérance*, à la *toxicité* du produit.

Un autre point de la théorie de Schmoll appelle la discussion. Selon ce physiologiste, l'acide urique est donc normalement dissimulé dans le sérum par sa combinaison thyminique; sa précipitation dans ce sérum pendant certaines affections comme la pneumonie, la néphrite tiendrait peut-être à la méthode d'analyse même: « *Nous savons*, écrit-il, *que la combinaison de l'acide thyminique et de l'acide urique est détruite par une température de 100° C., et, pour prouver la présence de l'acide urique, nous sommes obligés de précipiter les albumines en faisant bouillir le sang un certain temps.* » En dehors de la portée de l'argument, excellent par ailleurs, je retiens ce point

de la destruction à 100° C. de la combinaison thyminique-urique. Dirai-je que je n'ai pas constaté cette destruction ? Dans les expériences précédemment relatées, j'ai pu soumettre à une ébullition assez prolongée le filtrat contenant l'acide urique en solution thyminique ; et, après refroidissement, l'acide urique n'a pas précipité, c'est à croire qu'il restait en combinaison, puisqu'il n'y avait aucune autre raison pour que ce corps se maintînt en solution dans un milieu nullement alcalinisé.

Mais passons à un point plus important et qui se rattache directement à l'assertion précédente de Schmoll. Si l'acide urique est masqué dans le sérum, il ne l'est plus dans l'urine, où nous le rencontrons, sensible à tous les réactifs courants. C'est donc que la combinaison thyminique-urique ne passe pas telle quelle dans les urines. Je ne trouve rien dans les travaux de Schmoll qui soit même une simple hypothèse à cet égard.

Le Dr Alfred Zucker, dans un travail sur la thérapeutique de la goutte par l'acide thyminique s'exprime ainsi : « *Dès que l'acide urique est formé, il se combine avec l'acide thyminique. Dans cette combinaison, il circule dans le sang et on ne peut pas déceler sa présence dans le sérum. Il est dégagé par les reins, partie dans la combinaison citée plus haut, partie aussi après décomposition de cette combinaison.* » Voilà une assertion hardie ; on peut en tirer une hypothèse très vraisemblable.

La combinaison, réelle, de l'acide urique, corps cristalloïde, et de l'acide thyminique, colloïde, est encore mal connue. Elle présente ce caractère déconcertant et précieux d'abandonner son cristalloïde à la dialyse, et cela très facilement. On est donc en droit de supposer que cette combinaison n'est que transitoire, et que, véhiculée par la circulation jusqu'au niveau du rein, elle abandonne à la dialyse l'acide urique qui passe seul dans l'urine. Que devient l'acide thyminique restant ? entre-t-il de nouveau

en combinaison ? l'excès en est-il brûlé, comme tout aliment qui n'est pas encore au bout du catabolisme ? est-il éliminé par d'autres appareils ? Autant de questions qui trouveront réponse sans doute. Il est bien évident que l'action dédoublante du rein ne reproduit pas l'action purement physique du dialyseur ; autrement on retrouverait de l'acide urique dans toutes les autres excrétions, au niveau de tous les autres épithéliums glandulaires. Nous connaissons le pouvoir électif des glandes et nous nous proposons de soumettre à la dialyse, en présence d'un système témoin, une solution thyminique-urique additionnée de pulpe de rein fraîche pour rechercher une action possible du protoplasma rénal.

*
* *

Bien que je doive traiter ailleurs l'action de la médication thyminique sur les divers éléments de l'urine, je veux faire une observation provoquée par certaines conclusions de Schmoll.

Ce savant réfute l'objection concernant l'origine médicamenteuse même de l'augmentation de l'acide urique (dans la médication thyminique) en produisant ses expériences sur l'homme sain ; nous en savons la valeur concluante. Il cite au même titre ce fait que, chez plusieurs malades, l'augmentation considérable du début s'amoindrit *peu à peu jusqu'à ce qu'elle atteigne un niveau un peu supérieur à la normale*. Schmoll en déduit l'épuisement de la réserve urique pathologique ramenant peu à peu le malade aux conditions que l'on observe dans le cas de l'homme sain.

Or, quelques observations fort longues et marquées par de nombreuses analyses d'urines m'ont révélé pour l'acide urique une courbe assez conforme à ce que signale Schmoll. Mais je n'ai pas pu croire que mes malades avaient épuisé leur provision d'acide urique de synthèse

et se rapprochaient de l'état normal, car il s'agissait d'affections chroniques attestant par d'anciennes et volumineuses accumulations tophacées de grosses réserves d'acide urique encore peu entamées. (*Qu'on se reporte par exemple au graphique de l'observation n° 1 et à cette observation même.*)

Je crois devoir chercher un autre sens à ces faits. Je veux, tout de suite, rejeter l'hypothèse d'une accoutumance; le médicament en cause n'a pas le caractère pharmacodynamique d'un toxique par exemple, allant toucher un groupe cellulaire d'élection, un groupe capable d'entraînement, de mithridatisme; l'acide thyminique s'adresse non aux tissus mêmes, mais à des inclusions tissulaires; il soutire à l'organisme une substance étrangère que l'organisme tend naturellement à isoler, à précipiter, et cela sans intéresser les susceptibilités des cellules et leurs facultés de réaction; il n'y a donc pas d'accoutumance possible à l'égard d'un tel remède. D'ailleurs en considérant les courbes obtenues au cours des observations les plus intéressantes, on voit que si la décharge du début est suivie d'une sorte d'accalmie, il se reproduit dans la suite des oscillations extrêmement importantes, et cela exclut encore l'hypothèse d'une accoutumance.

Je crois plutôt à l'existence, pour l'acide urique pathologique, de plusieurs degrés de sensibilité à l'attaque du médicament dissolvant.

Lorsqu'on étudie ce corps et ses sels, en laboratoire, on est frappé de la difficulté d'obtenir des urates bien définis et toujours semblables; on est surtout frappé de la différence d'aspect qu'affecte la précipitation, la cristallisation d'un même sel. Pour un même urate on peut se heurter à des différences d'état modifiant les chances d'attaque. Par exemple : dans le procédé d'analyse que j'emploie pour l'acide urique, j'obtiens d'abord un précipité d'urate d'ammoniaque que je mets en suspension dans l'eau pour

l'attaquer par l'acide acétique dilué; or, j'ai observé que cette attaque devenait souvent difficile et même impossible lorsqu'on laissait le précipité sécher un peu et s'agglomérer. Ces faits ne comportent aucune rigueur scientifique, mais peut-être aident-ils à faire croire que les urates organiques peuvent se présenter au réactif dissolvant de la façon la plus capricieuse; ils sont d'abord fort compliqués dans leur nature et les proportions des éléments métalliques en cause; de plus ils sont noyés au sein du milieu organique. (Je dirai plus loin les nombreuses petites remarques que m'ont suggérées, pendant les analyses, les modalités de la précipitation, selon les individus.) Dans les cas de vieilles accumulations ils sont plus ou moins mêlés à d'autres matières minérales, enfin par surcroît ils constituent des corps étrangers, des places fortes dont le torrent sanguin, porteur du dissolvant, ne vient qu'effleurer la périphérie. Il s'en suit qu'il y a plusieurs *espèces* d'acide urique de réserve. Lors du début de la médication thyminique, le dissolvant ramasse tout de suite l'acide urique de surproduction quotidienne (qu'il devra d'ailleurs balayer chaque jour), puis il s'adresse aux réserves les plus récentes, les moins adhérentes, les moins fixées, qu'il ébranle facilement, morcelle et entraîne; puis il attaque avec plus de lenteur les anciens noyaux qui s'effritent plus difficilement et n'abandonnent à la fois qu'un peu d'acide urique, et celui-ci, joint au surcroît pathologique, synthétique, de chaque jour donne cette faible augmentation qu'on observe au bout de plusieurs mois de traitement. Vienne une modification humorale déterminant un dénivellement urique, un ébranlement des anciennes réserves, et l'on observe de nouvelles décharges. Je donne cette hypothèse sans espoir de l'appuyer par des expériences, et pour la seule séduction qu'elle me semble comporter, eu égard aux faits des analyses.

EXPÉRIENCES RELATIVES

A L'ACTION DE

L'ACIDE THYMINIQUE
SUR L'HOMME SAIN ET SUR L'ANIMAL SAIN

Action sur l'homme sain.

Nous avons fait plusieurs séries d'expériences tendant à montrer que l'action de l'acide thyminique sur l'excrétion urique s'exerce électivement dans les cas pathologiques, c'est-à-dire quand l'organisme accumule un acide urique de synthèse dépourvu de son éliminateur naturel.

On sait que cette constatation est du plus haut prix. Schmoll y a trouvé réponse à l'objection qui aurait soupçonné l'acide thyminique d'apporter lui-même l'excès d'acide urique signalé dans les urines des goutteux traités.

Ce fait que l'ingestion d'acide thyminique ne détermine chez l'homme sain aucune augmentation du taux de l'acide urique excrété méritait vérification.

Nous avons choisi pour sujet une jeune ouvrière du laboratoire, âgée de 25 ans 1/2, pesant 57 kilos et présentant une santé parfaite.

Nous l'avons mise en état d'équilibre alimentaire, avec un régime moyen mi-carné, mi-végétarien, en supprimant rigoureusement tous les corps capables d'influer par à-coups sur l'élimination urique (café, thé, cervelle, rognons, ris de veau, foie, chocolat, cacao, etc...), puis nous avons fait une première série de quatre analyses en employant le même procédé que nous utilisons pour les malades. Savoir : d'une heure du jour à l'heure corres-

pondante du lendemain, les urines sont rigoureusement recueillies, dans le même vase, mêlées et mesurées; l'examen pratiqué sur un échantillon est ensuite rapporté à la quantité totale. Il n'est pas indifférent d'insister sur cette nécessité de calculer sur les urines de 24 heures, trop d'observations sont appuyées uniquement sur des chiffres concernant les teneurs par litre, et complètement dépourvus de signification.

Voici les résultats de notre première série d'analyses (1):

15 juin. URINES EN 24 HEURES : 1.035 cm³.

Urines claires; réaction légèrement acide; mucus abondant.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,12	9,43
Urée	11,4	11,79
B. X.	0,81	0,83
A. U.	0,45	0,465
$P^2 O^5$	1,57	1,624

16 juin. URINES EN 24 HEURES : 1.261 cm³.

Mêmes qualités que précédemment.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,12	11,50
Urée	12,50	15,96
B. X.	0,77	0,970
A. U.	0,53	0,668
$P^2 O^5$	1,57	1,979

(1) Les phosphates sont exprimés en $P^2 O^5$, les chlorures en Na Cl. B. X. = Bases xantho-uriques, A. U. = Acide urique.

17 juin. URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm³.

Mêmes qualités.

	Au litre	En 24 heures
	—	—
Chlorures	7,72	11,58
Urée	8,6	12,90
B. X.	0,58	0,87
A. U.	0,30	0,45
$P^2 O^5$	1,10	1,651

18 juin. URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm³.

Mêmes qualités.

	Au litre	En 24 heures
	—	—
Chlorures	9,36	14,04
Urée	10,4	15,60
B. X.	0,56	0,84
A. U.	0,40	0,60
$P^2 O^5$	1,13	1,695

On constate une certaine fixité dans les diverses teneurs de l'urine, ce qui légitime l'arrêt de la première série après quatre analyses.

Si l'on fait la moyenne pour cette première série, on obtient :

EMISSION MOYENNE EN 24 HEURES : 1.324 cm³.

Qualités toujours constantes.

	Teneurs moyennes en 24 heures
	—
Chlorures	11,63
Urée	14,06
Bases xantho-uriques. . . .	0,87
Acide urique	0,54
Phosphates (en $P^2 O^5$) . . .	1,69

Signalons que le chiffre donné pour les corps xantho-uriques concerne la masse de ces corps, l'acide urique inclus, tels qu'ils sont précipités dans l'urine par la liqueur argentico-magnésienne ammoniacale qui sert au dosage.

Une seconde série d'analyses est faite au début de juillet et dans des conditions alimentaires absolument analogues. Mais, cette fois, le sujet prend depuis quelques jours une dose quotidienne de 0 gr. 75 centigr. d'acide thyminique, en trois fois, au milieu des trois repas. Nous avons choisi cette dose comme étant la dose thérapeutique type, pour laquelle les urines des malades accusent déjà de très notables modifications.

Les urines sont recueillies par le même procédé et dosées selon la même technique d'analyse.

2 juillet. URINES EN 24 HEURES : 1.290 cm^3.

Urines claires, légèrement acides; mucus abondant.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,59	12,37
Urée	12	15,48
B. X.	0,75	0,975
A. U.	0,38	0,49
$P^2 O^5$	1,57	2,02

3 juillet. URINES EN 24 HEURES : 1.530 cm^3.

Mêmes qualités.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,71	14,856
Urée	11,6	17,74
B. X.	0,63	0,963
A. U.	0,35	0,53
$P^2 O^5$	1,60	2,44

6 juillet. URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm³.

Mêmes qualités.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9	13,5
Urée	11,2	16,8
B. X.	0,52	0,78
A. U.	0,36	0,54
P^2O^5	1,26	1,89

7 juillet. URINES EN 24 HEURES : 1.265 cm³.

Mêmes qualités.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	10,25	12,96
Urée	11,3	14,29
B. X.	0,73	0,92
A. U.	0,34	0,43
P^2O^5	1,26	1,59

Comme précédemment, nous faisons la moyenne de ces quatre analyses en considérant les teneurs en 24 heures :

ÉMISSION MOYENNE EN 24 HEURES : 1.396 cm³.

Qualités constantes.

Chlorures	13,42
Urée	16,08
Bases xantho-uriques	0,91
Acide urique	0,50
Phosphates (en P^2O^5)	1,98

D'une façon générale il convient de remarquer la fixité des éléments de l'urine pendant ces deux périodes d'ana-

lyse, mais il faut souligner en particulier la constance de l'élimination urique qui a varié en moyenne de 0,54 à 0,50, c'est-à-dire d'une quantité extrêmement faible et qui peut être négligée. Nous avons donc bien là une preuve de l'inaction totale de l'acide thyminique sur l'excrétion urique de l'homme sain. Remarquons toutefois que la moyenne des urines en volume a passé de 1.324 cm³ à 1.396; il n'y a rien là de très sensible, mais n'oublions pas que chez le malade l'acide thyminique est légèrement diurétique.

L'expérience sur le même sujet a encore été poussée plus loin. A partir du 7 juillet nous avons fait prendre une dose quotidienne augmentant de 0 gr. 25 centigr. d'acide thyminique par jour.

Le *10 juillet* le sujet atteint la dose de 1 gr. 50 centigr. *pro die*. On refait alors une analyse des urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.480 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	10,29	15,22
Urée	11,5	17,02
B. X.	0,69	1,02
A. U.	0,38	0,54
$P^2 O^5$	1,417	2,09

Jusqu'au *16 juillet* le sujet prend encore la même dose; on analyse :

URINES EN 24 HEURES : 870 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,43	5,59
Urée	13,5	11,74
B. X.	0,85	0,73
A. U.	0,51	0,44
$P^2 O^5$	1,69	1,37

Ces deux dernières analyses bien que dénonçant quelques flottements dans les chiffres intéressants n'en sont pas moins concluantes puisqu'elles n'indiquent aucune orientation spéciale de la courbe. Or, n'oublions pas que chez les malades goutteux jamais l'administration de l'acide thyminique, surtout à ces doses élevées, ne laisse en paix la courbe de l'acide urique, mais qu'elle détermine toujours une augmentation du taux de cet acide, augmentation toujours sensible, souvent considérable.

Nous verrons, après vérification des expériences précédentes sur les animaux, à quelles conclusions nous nous trouvons conduits dans un double sens thérapeutique et diagnostique.

Action de l'Acide thyminique sur le Chien.

Les expériences suivantes ont été faites dans le cours de cette année 1909, à la Sorbonne, dans le laboratoire de M. le professeur Dastre.

Nous avons choisi deux chiens normaux n'ayant antérieurement servi pour aucune expérience et en état de parfaite santé.

Ces deux chiens ont été placés dans des cages à double fond à l'intérieur desquelles nous les avons maintenus pendant plus d'un mois, temps nécessité par des expériences qui, pour être précises, doivent, surtout chez le chien, porter sur des moyennes tirées d'un assez grand nombre de chiffres. En effet, le chien présente la plus grande irrégularité tant dans le mécanisme de certaines fonctions (respiration, circulation et rythme cardiaque)

Expériences sur le CHIEN N° 1

DATES	Quantités en cm³	Réaction — Qualités spéciales	QUANTITÉS EN GRAMMES & EN 24 HEURES					ACIDE thyminique
			Chlorures	Urée	Bases xantho-uriques	Moyenne des B. X.	Phosphates	
12 juin . .	860	Troub alcal	1,602	4,99	0,034		0,834	
14 — . .	675	id.	1,31	4,86	0,17		0,57	
15 — . .	700	id.	2,20	4,69	0,175		0,483	
16 — . .	766	Très alcal.	1,87	4,97	0,112	0,176	0,554	
18 — . .	700	Normales	1,79	7,42	0,161		0,658	
19 — . .	675	id.	1,81	6,68	0,33		0,978	
21 — . .	630	id.	1,98	5,04	0,19		0,693	
24 — . .	950	id.	2,76	6,84	0,237		0,71	
30 juin . .	580	Très alcal.	2,505	6,232	0,158		0,348	
1er juillet.	810	Très alcal. pl. claires	3,312	5,67	0,17		0,714	
2 — .	770	Normales	3,603	4,774	0,177		0,388	
3 — .	1.150	id.	4,439	8,05	0,169	0,193	0,747	
6 — .	630	id.	3,088	5,229	0,163		0,396	
7 — .	1.000	id.	4,68	6,3	0,273		0,68	
9 — .	680	Très alcal. pl. claires	3,06	4,76	0,142		0,476	
10 — .	1.000	id.	3,74	6,5	0,294		0,693	

Pas d'acide thyminique.

Acide thyminique :
Un gramme par jour, depuis le 29 juin.

Expériences sur le CHIEN N° 2

DATES	Quantités en cm³	Réaction — Qualités spéciales	QUANTITÉS EN GRAMMES & EN 24 HEURES					ACIDE thyminique
			Chlorures	Urée	Bases xanthouriques	Moyenne des B. X.	Phosphates	
12 juin . .	215	Alcalines	0,829	1,591	0,053		0,438	
14 — . .	400	id.	0,868	2,520	0,132		0,788	
15 — . .	267	id.	0,536	1,708	0,10		0,133	
16 — . .	270	Très alcal.	0,534	1,91	0,056	**0,138**	0,126	
18 — . .	230	Normales	0,752	2,43	0,066		0,246	
19 — . .	450	id.	1,26	3,60	0,274		0,351	
21 — . .	470	id.	1,602	5,17	0,164		0,846	
24 — . .	860	id.	2,51	6,106	0,266		0,756	*Pas d'acide thyminique.*
30 juin . .	600	pl. claires Très alcal.	2,454	5,46	0,126		0,30	
1er juillet.	710	Plus claires	2,74	6,106	0,099		0,558	
2 — .	1.050	Léger troubl.	4,52	9,135	0,198		0,871	
3 — .	1.060	id.	4,091	8,48	0,111	**0,164**	0,795	
6 — .	680	id.	2,781	3,604	0,142		0,406	
7 — .	1.000	id.	4,09	9,7	0,231		0,913	
9 — .	820	Plus claires	3,445	4,838	0,221		0,639	
10 — .	1.000	id.	3,97	6,	0,189		0,535	Acide thyminique : *Un gramme par jour, depuis le 29 juin.*

que dans les teneurs diverses révélées par l'analyse des urines.

On peut se convaincre en parcourant les tableaux ci-joints des sauts très brusques constatés dans l'élimination d'un des éléments normaux de l'urine. Plusieurs de nos chiffres sont déjà des moyennes obtenues en opérant sur un mélange des urines de plusieurs jours conservées à la glacière et additionnées de thymol ; en sorte que les huit analyses composant chacune des séries donnent une moyenne que l'on peut considérer comme suffisante.

Les urines tombées dans le double-fond de la cage glissent sur un plan incliné et très propre et sont recueillies dans des vases surmontés d'un entonnoir à filtre d'amiante.

Avant le début des expériences, les chiens sont pesés et nous trouvons :

Pour le chien n° 1 un poids de 9 kilos 700.
Pour le chien n° 2 un poids de 12 kilos 300.

A partir du 10 juin, les chiens sont alimentés quotidiennement avec une quantité de *viande musculaire* invariable et fixée à 200 grammes par bête. On pèse également chaque jour une quantité fixe de pain trempée dans assez d'eau pour donner 800 grammes de soupe.

J'ai pu m'assurer moi-même que les chiens mangeaient avec régularité sans renverser de soupe dans le double fond de la cage.

Je suis d'ailleurs venu tous les jours surveiller le changement des flacons servant à recueillir les urines.

Après une période comportant huit analyses, nous avons commencé l'administration de l'acide thyminique.

Remarques incidentes sur la formation des précipités d'urates dans les urines.

On peut remarquer, en consultant les tableaux, que je n'ai pas, pour les chiens, fait la recherche et le dosage de l'acide urique même, ce que je fais toujours pour l'homme. C'est que la méthode de dosage que j'emploie comporte la précipitation de l'acide urique dans le milieu urinaire au moyen du chlorure d'ammonium et de l'ammoniaque, et la séparation de ce précipité par filtration. Or, cette précipitation est très difficile à obtenir dans l'urine de chien; par surcroît, la filtration ne s'opère qu'avec une extrême lenteur, et le précipité recueilli est enrobé dans une substance glaireuse, certainement colloïdale et sans doute peu définie, qui gêne fort tous ces temps de l'analyse. J'ai observé que cette substance, ou ces substances colloïdes, devaient être propres qualitativement et quantitativement à chacune des bêtes, car dans chaque essai, la même lenteur, le même degré de difficulté, d'adhérence et de consistance caractérisaient le précipité et sa formation.

Cela m'engage à signaler quelques observations faites au cours de mes très nombreuses analyses : Le précipité d'urate d'ammoniaque obtenu dans les urines des diverses personnes, ne se forme pas selon des conditions toujours semblables pour toutes les urines. On constate, au contraire, pour chaque analyse nouvelle, des modifications dans le temps de formation, la forme et la nature du précipité, son poids et son mode de rassemblement, son adhérence au filtre, etc.

Or, ces conditions différentes pour chaque urine se représentent sensiblement les mêmes pour les urines d'une même personne, même recueillies à deux moments fort éloignés. Cela est si vrai que, pendant une séance d'analyse mettant en cause les urines de plusieurs per-

sonnes, il m'est souvent arrivé, indépendamment de tout autre moyen plus précis de distinction, de pouvoir reconnaître — et facilement — l'urine de tel ou tel malade à l'un de ces caractères de précipitation.

A quoi peut-être due cette sorte de constance ? Est-ce à la composition individuelle du précipité, quant à la formule quantitative et qualitative des urates ? Est-ce à la composition saline des urines pourtant si variable pour une même personne ? Je crois pouvoir plutôt supposer que cela peut être dû, comme chez le chien, à la présence de substances organiques colloïdales, particulières à chaque individu, sinon qualitativement, du moins quantitativement, et modifiant le précipité en se fixant plus ou moins sur ses éléments au moment de leur formation, ou plus simplement en créant dans le milieu liquide des conditions physiques spécifiques.

Cette considération, qui permet tant d'hypothèses, n'est pas à négliger si l'on remarque qu'elle vient à l'appui des théories qui ont étudié les conditions de stabilité ou de précipitation de l'acide urique, en fonction de la composition organique des humeurs. Par surcroît, cette considération ne s'écarte pas du sujet, car j'ai cru observer — la plus grande difficulté est ici en jeu — que l'acide thyminique ingéré ne modifiait pas sensiblement la nature du précipité urique, tout en l'augmentant considérablement. Et cela viendrait encore à l'appui de cette hypothèse que l'acide thyminique formerait, avec l'acide urique, une combinaison transitoire, dissociable au niveau du rein ; opinion sur laquelle nous avons déjà insisté en attribuant sa paternité à Zucker.

*
* *

Revenant à mon sujet, j'avoue n'avoir point cherché d'autre procédé pour isoler l'acide urique dans les urines des chiens, et le doser ; mais j'ai seulement pris avec

exactitude le chiffre des bases xantho-uriques en bloc. Ces bases, précipitées dans les urines par la liqueur argentico-magnésienne ammoniacale, comprennent tous les corps xanthiques, plus l'acide urique précipité de la même façon. Aussi une augmentation de l'acide urique se fait-elle immédiatement sentir sur le chiffre global des corps puriques. J'ai considéré ce fait comme suffisant pour admettre à comparaison des moyennes obtenues avec les teneurs en bases xantho-uriques totales, bien que cela soit moins précis évidemment que les chiffres de l'acide urique considéré isolément.

A partir du 29 juin j'ai, comme l'exposent les tableaux, commencé d'administrer l'acide thyminique aux deux bêtes. Je n'ai pas voulu incorporer cette substance à la soupe; pour être plus sûr de son ingestion, je l'ai quotidiennement donnée aux chiens, intimement mêlée à une boulette de viande de cheval d'un poids moyen de 15 à 20 grammes.

Cette ingestion était extrêmement facile; l'acide thyminique en poudre possède, nous le savons, une légère odeur, comme alimentaire, analogue à celle de la peptone.

A partir du 30 juin, les analyses de la seconde série ont commencé et se sont poursuivies jusqu'au 10 juillet.

Il suffit de se reporter aux deux tableaux ci-joints pour constater que malgré l'irrégularité — normale — de l'excrétion chez les deux bêtes en expérience, la moyenne des quantités de corps xantho-uriques éliminés reste sensiblement la même.

Nous trouvons, pour le *chien n° 1*, les chiffres de 0,176 milligrammes *pro die* et de 0,193 milligrammes pendant l'administration de la drogue.

Pour le *chien n° 2*, les chiffres de 0,138 milligrammes et de 0,164 milligrammes pour les deux séries, dans le même ordre.

Ces chiffres sont peut-être ceux qui sont demeurés les plus constants chez les deux bêtes. Cependant la constatation, dans les deux cas, d'une petite augmentation — 2 à 3 centigrammes environ — demande discussion. Je ne crois pas qu'on doive chercher là un résulat de l'administration du médicament. (Cette augmentation, néanmoins, serait très faible, et Schmoll a trouvé aussi une différence de 2 ou 3 centigrammes dans des expériences sur l'homme sain.) Mais on peut compter avec la boulette qui sert à masquer la drogue et qui représente, pendant la seconde série d'analyses, un supplément alimentaire d'une vingtaine de grammes. Or, chaque chien absorbant par jour 200 grammes de viande, la boulette quotidienne figure peut-être une augmentation de 1/20 ou 1/30 (en comptant les albuminoïdes du pain). Et on peut pareillement observer que la différence en surcroît des corps puriques, dans la seconde série, pour les deux bêtes, correspond assez à une fraction de cette valeur.

*
* *

Je n'ai pas quitté ces animaux sans pousser encore plus loin l'expérience. A partir du 10 juillet, la dose d'acide thyminique *pro die* a été portée à 2 grammes le 11 juillet, à 3 grammes le 12 juillet, à 4 grammes le 13 juillet. Cette dernière dose a été maintenue pendant deux jours; puis une nouvelle analyse a signalé une teneur en corps xantho-uriques de 0,20 centigrammes pour le *chien n° 1* et de 0,189 pour le *chien n° 2*.

Il est donc clair que cette énorme ingestion d'acide thyminique n'a pas déterminé de modification bien sensible dans l'élimination urique.

A cette date, les chiens sont pesés :

Le chien n° 1 pèse 9 kil. 200;
Le chien n° 2 pèse 12 kilogs.

Il y a donc une perte de poids dans les deux cas; de 500 grammes pour le premier chien, de 300 grammes pour le second. Cette perte (que l'on peut attribuer à la vie spéciale du laboratoire) serait encore une logique explication de la petite augmentation des corps xanthiques et de l'urée dans la seconde partie du temps de cage, qui se ramène en tout à 36 jours environ.

Je dois compléter mes résultats en ajoutant que les chiens n'ont présenté aucun trouble digestif, qu'ils ont conservé leur appétit et évacué des matières toujours à peu près semblables quant à leur masse, leur consistance et leur couleur. Cela est une preuve importante en faveur de l'innocuité absolue de l'acide thyminique à l'égard des muqueuses digestives. Ce corps, même en très grande quantité, passe comme un aliment. Par surcroît de précautions, j'ai recherché, vers la fin de l'expérience, des éléments pathologiques dans l'urine, prêt à pratiquer une nécropsie au cas où la plus légère trace d'albumine aurait fait soupçonner une lésion rénale d'origine médicamenteuse.

Au moment où les chiens ont absorbé une dose quotidienne de 4 grammes d'acide thyminique, je n'ai pas observé la moindre trace d'agitation, et pourtant Bluth dans son observation célèbre, a cru devoir signaler chez l'homme, et pour une dose semblable, des troubles nerveux, d'ailleurs en rapport avec le tempérament de la malade considérée. Bien qu'on ne puisse (en ce cas non plus qu'en tel autre) conclure logiquement de l'animal à l'homme, je constate que le plus petit des chiens a pris une dose d'acide thyminique que l'on peut évaluer à 0 gr. 43 centigrammes par kilo d'animal et que cela correspond, pour un homme d'un poids moyen de 65 kilogrammes, à une dose quotidienne de 27 gr. 95.

Dirai-je encore que je n'ai pas cru devoir pousser plus loin l'expérience qui démontre — en dehors de toute autre

conclusion — l'innocuité complète du médicament jusqu'à des doses non limitées, car les chiffres donnés plus haut ne représentent pas un équivalent toxique.

Et n'est-ce point une qualité de premier ordre pour un médicament qui, du fait de son action calmante, analgésique, peut toujours être l'objet d'abus entre les mains des malades qui souffrent ?

Action de l'Acide thyminique sur le chat.

J'ai commencé sur le chat des expériences, interrompues par une maladie de la bête, avant qu'il m'ait été possible d'administrer le médicament.

M. Rebière, qui avait mené à bien des expériences sur le même animal, a bien voulu me communiquer des chiffres encore inédits et que je donne ici comme assez significatifs. Le chat en cause avait été mis, comme mes chiens, en état d'équilibre alimentaire et maintenu pendant toute la durée des expériences dans une cage à double fond.

Le médicament a été administré à la dose quotidienne de 0 gr. 75 centigrammes.

Il suffit de considérer le tableau ci-joint pour voir que, pas plus que chez le chien et pas plus que chez l'homme sain, l'administration de la drogue ne détermine d'augmentation sensible de l'acide urique éliminé. Peut-être même peut-on, comme je l'ai fait pour les chiens, attribuer le très faible surcroît d'acide urique excrété à la boulette de viande dans laquelle est donné le médicament.

Le tableau ci-contre donne des quantités de bases xantho-uriques totales, toujours représentatives de l'acide

Expériences sur le CHAT

DATES	VOLUME en cm³	BASES XANTHO-URIQUES en 24 heures	MOYENNES des BASES XANTHIQUES	ACIDE THYMINIQUE
9 mars . . .	100	0,067		
12 — . . .	135	0,043		
13 — . . .	94	0,012		
14 — . . .	77	0,062		
15 — . . .	187	0,080		
16 — . . .	105	0,035		
17 — . . .	55	0,039	**0,062**	pas d'acide thyminique
19 — . . .	162	0,041		
20 — . . .	67	0,034		
21 — . . .	166	0,153		
22 — . . .	140	0,070		
23 — . . .	150	0,075		
24 — . . .	185	0,102		
26 mars . . .	124	0,078		
27 — . . .	98	0,091		
28 — . . .	60	0,047		
29 — . . .	55	0,044		acide
30 — . . .	115	0,072	**0,071**	thyminique
31 — . . .	130	0,082		0 gr. 75
1er avril . . .	120	0,060		
2 — . . .	130	0,061		
5 — . . .	134	0,107		

urique qui est précipité et dosé parmi elles toutes. On se souvient que j'ai agi de même pour le chien, dont les urines offrent de grandes difficultés techniques pour une précipitation et un dosage faciles de l'acide urique proprement dit. Néanmoins, pour le chat, j'avais commencé mes expériences en précipitant et en dosant ce corps, ce qui est plus facile pour les urines de cet animal que dans celles du chien; d'ailleurs, l'élimination urique, même pour un chat de petite taille, est toujours fort sensible, et je crois que c'est chez ce carnivore que l'on pourra poursuivre avec succès de plus complètes expériences dans ce sens.

*
* *

Les différences que j'ai déjà signalées entre l'acide thyminique de fabrication française et l'acide thyminique allemand (différences qui tiennent sans nul doute au mode d'obtention et à la technique préparatoire), m'ont fait rechercher, pour toutes les expériences précédentes, un produit de même origine et de qualités constantes. Les quantités assez considérables de ce corps qui m'étaient nécessaires m'ont été gracieusement offertes par les Laboratoires Clin pendant toute la durée de mes travaux à la Sorbonne.

ACTION PHARMACODYNAMIQUE

DONNÉES CLINIQUES

Qu'observe-t-on quand on administre l'acide thyminique à un malade présentant des accidents de la diathèse urique ? Nous allons successivement envisager les modifications que l'on peut enregistrer dans l'évolution des symptômes physiques, des symptômes fonctionnels, de l'état général; puis nous verrons l'influence du médicament sur les éléments de l'urine et nous nous trouverons ainsi conduits à résumer les indications de cette substance, sa posologie et les détails d'ordre pharmacologique.

I. ÉVOLUTION DES SYMPTOMES PHYSIQUES.

a) Dans les cas de goutte aiguë traités par l'acide thyminique que j'ai pu observer, j'ai constaté la régression très rapide des phénomènes de gonflement, de rougeur, de tuméfaction pâteuse qui accompagnent cette affection. Cette régression frappe surtout par une certaine célérité, même dans des cas tels que celui de Bluth où, depuis plusieurs jours et malgré toutes les médications locales et générales instituées, l'enflure ne semblait qu'augmenter.

b) Dans les cas de goutte chronique, l'aspect des lésions se modifie avec beaucoup plus de lenteur, ce qu'expliquent l'ancienneté et l'organisation de ces mêmes lésions.

La disparition des *tophi* est signalée dans toutes les observations; c'est un des signes les plus en faveur de l'efficacité du traitement; mais je reviendrai là-dessus en produisant mes observations et dirai comme quoi la diminution, la disparition des tophi ne me semblent intéressantes que vérifiées par de probantes analyses d'urines. Signalons toutefois ici le cas de Breton (disparition en huit jours d'un tophus douloureux gros comme une lentille) et plusieurs cas de Panescu.

Breton signale également la disparition des raideurs articulaires dans la goutte chronique; j'ai pu souvent observer de semblables améliorations.

Pour ce qui est des déformations de la goutte chronique, je crois que (de même que pour le rhumatisme déformant), il ne faut pas compter ramener à leur aspect normal des articles déjetés depuis longtemps par la maladie; mais on est en droit d'espérer les voir s'assouplir, et c'est ce que nous signalerons dans l'évolution des symptômes fonctionnels.

Je crois devoir attirer l'attention sur un point intéressant, savoir : la cicatrisation assez rapide et sans presque de suppuration des fistules uriques chez les malades traités par l'acide thyminique.

c) Dans le rhumatisme déformant chronique, l'évolution des symptômes physiques sous l'influence du traitement est extrêmement lente. On n'aboutit qu'à des modifications légères, mais sensibles, de ce qu'il y a de plus variable et de plus superficiel dans les lésions, c'est-à-dire des gonflements fugaces, des rougeurs temporaires, des fluxions saisonnières. J'ai pu observer un cas où des lésions nettement uriques, voisinant avec les déformations du rhumatisme chronique ont, les premières, et de façon d'abord élective, révélé l'attaque du dissolvant (observation n° 2).

d) Je ne dirai rien de l'action de l'acide thyminique sur les symptômes physiques des dermatoses arthritiques, il y a trop peu de recherches faites encore dans cette voie.

e) Il faut signaler l'action énergique du médicament sur les hématuries de la lithiase rénale.

II. ÉVOLUTION DES SYMPTOMES FONCTIONNELS.

L'influence sur le symptôme douleur est toujours très marquée dans les *cas aigus* soumis à la médication thyminique.

a) Dans la goutte aiguë, c'est peut-être le phénomène le plus apparent et le plus immédiat. Bluth signale la disparition, dès le premier jour, de douleurs n'ayant que peu cédé à de fortes doses de morphine. J'ai moi-même signalé, dans mes observations, la rapidité de cette rémission, surtout lorsque l'on attaque avec des doses assez élevées de médicament : 1 gramme, 1 gr. 25 et 1 gr. 50.

Cette sédation de la douleur est d'ailleurs accompagnée d'une amélioration fonctionnelle dont la meilleure preuve est la possibilité de la marche quelques jours après le début du traitement, dans les cas de podagre.

b) Cette rémission très rapide de la douleur est aussi caractéristique des cas de coliques néphrétiques traités. Je possède une observation qui relate la disparition complète de la douleur au troisième jour de traitement d'une gravelle, douloureuse depuis des mois; Breton signale également un calme très rapide dans les cas de colique néphrétique chez un arthritique obèse.

c) Dans la goutte chronique et dans le rhumatisme chronique la douleur cède beaucoup plus difficilement. Ses causes sont d'ailleurs plus profondément ancrées dans l'organisme; de plus, les malades, surtout les

femmes, ont cette sorte d'entraînement à la souffrance qui les fait accuser encore des douleurs assez vives alors que les symptômes physiques présentent de réelles et heureuses modifications. En réalité, on n'obtient de notables améliorations de la douleur avec l'acide thyminique, dans les cas de rhumatisme chronique déformant surtout, qu'à la condition de prolonger le traitement pendant de longs mois, avec patience, et en vérifiant périodiquement par l'analyse des urines l'efficace déblayage urique que provoque le dissolvant.

En faisant ces réserves on peut presque assurer de bons résultats dans des cas à peu près désespérés ; les observations de Breton, les miennes aussi, signalent de ces curiosités cliniques, on y trouve raconté comment la marche et l'usage des mains, purent être rendus à des rhumatisants chroniques traités avec patience.

III. ÉVOLUTION DES PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX.

Elle résulte de l'amélioration observée dans les symptômes physiques et fonctionnels. La fièvre de la crise aiguë tombe rapidement avec la rémission douloureuse et l'affaissement de l'enflure. Bluth signale la régularisation du pouls. Breton dans tous ses cas observe une véritable mise au point de l'état général, caractérisée par un retour des forces, un relèvement de l'appétit, une situation morale meilleure. J'ai fait de semblables constatations bien expliquées par la possibilité pour le malade, dès la sédation locale, de sortir et de bénéficier du grand air et d'une vie plus active. D'autre part le régime lacto-végétarien que j'ai dû instituer dans chacun des cas traités a beaucoup aidé à relever et à tonifier des estomacs fatigués et souvent lésés par des médications bruyantes et excessives.

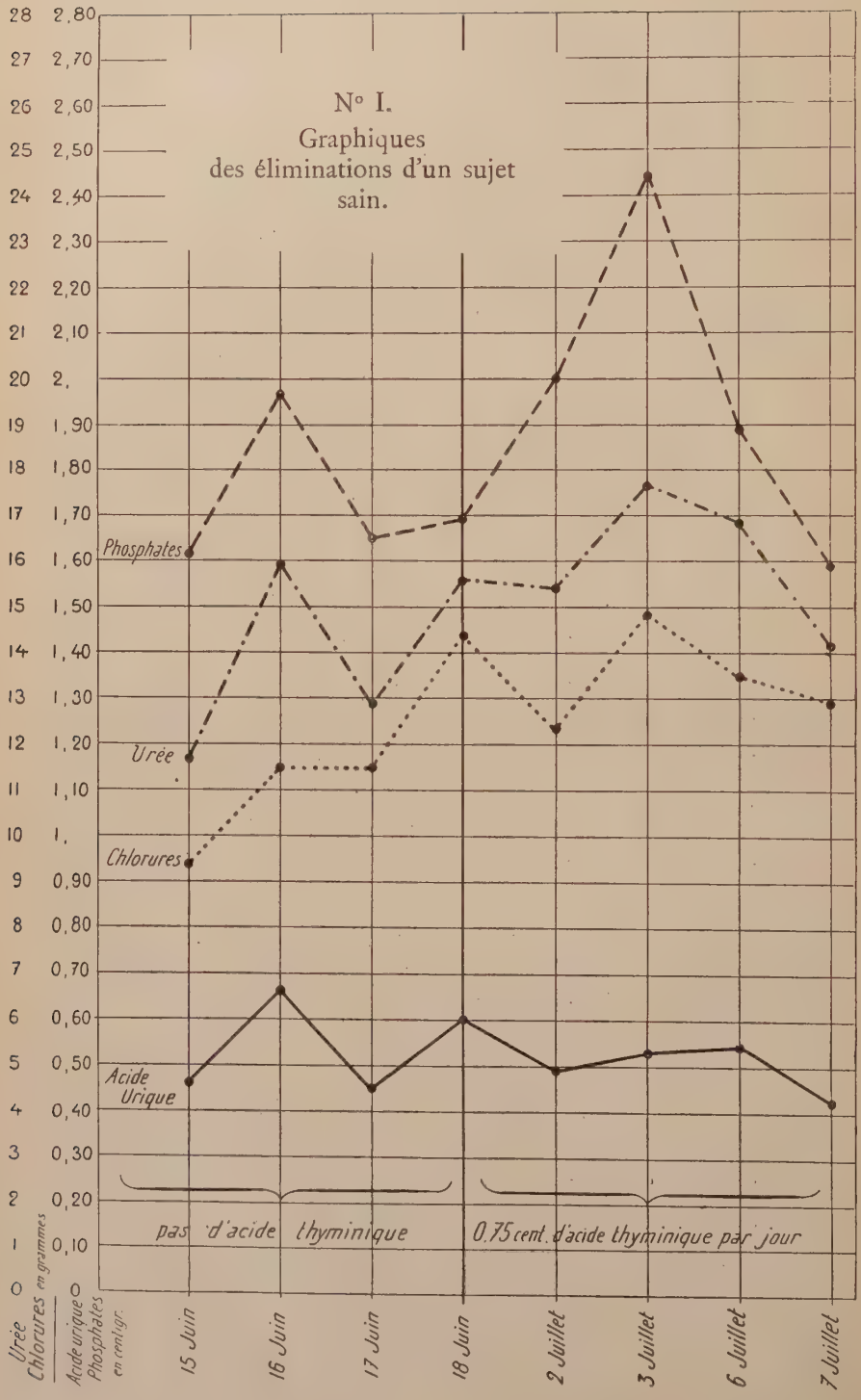
IV. INFLUENCE DE L'ACIDE THYMINIQUE SUR LES ÉLÉMENTS NORMAUX DE L'URINE.

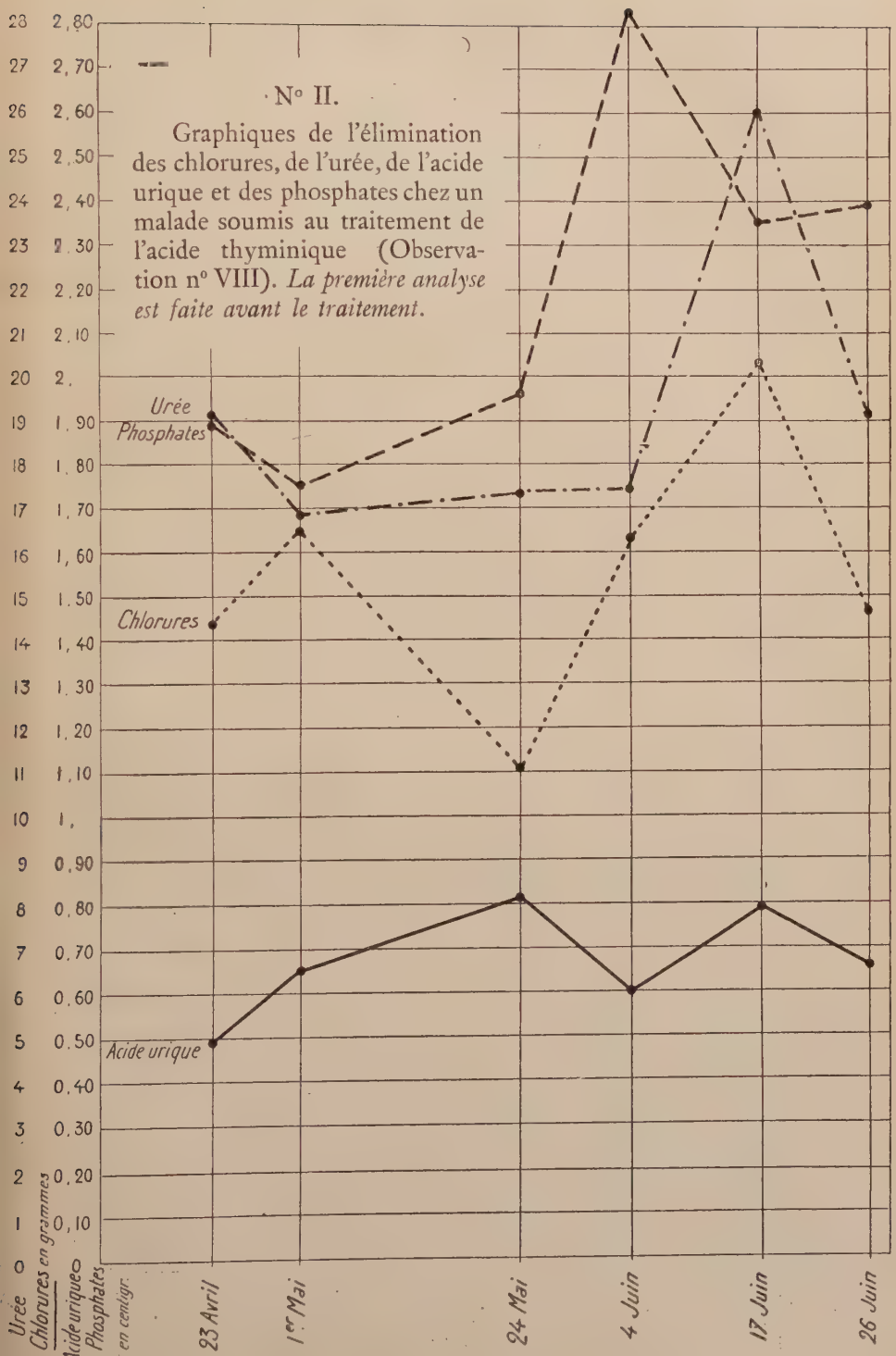
J'ai pris dans mes observations deux cas au hasard et j'ai tracé, grâce aux chiffres des analyses, des graphiques représentant les éliminations des chlorures, de l'urée, des phosphates et de l'acide urique, à partir des quelques jours qui ont précédé l'administration de l'acide thyminique. (Planches n° II et n° III). Chacun des tracés commence sur le taux de l'élimination avant tout traitement, et dès la seconde analyse, entre dans la période de saturation médicamenteuse.

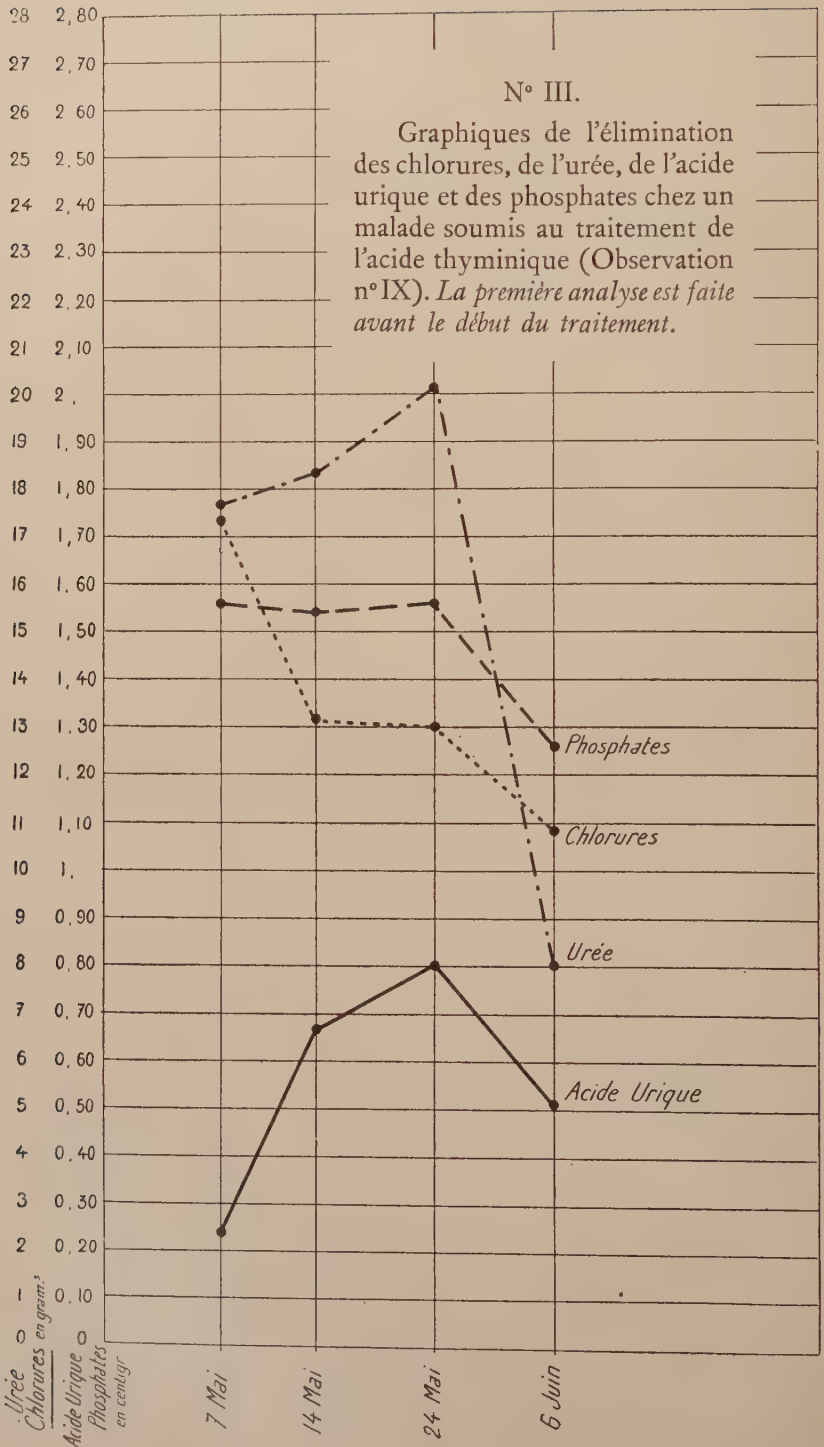
A ces graphiques j'ai joint les courbes qu'une semblable technique m'a données chez le sujet sain; mais dans ce cas, nullement pressé par les nécessités morbides, j'ai pu, comme on l'a vu précédemment, pratiquer les quatre premières analyses en dehors de toute médication; les quatre suivantes correspondent à l'ingestion quotidienne de 0 gr. 75 centig. d'acide thyminique. Pour tous détails sur la signification de ces expériences je renvoie à un chapitre précédent où elles sont relatées, je veux ici chercher dans ces tracés des indications relatives à l'influence du médicament sur les éléments normaux de l'urine.

Si l'on consulte attentivement la planche n° 1 on constate tout d'abord que tous les graphiques y présentent des oscillations à peu près parallèles et d'autant plus considérables qu'on envisage des corps dont l'élimination est elle-même plus abondante.

Pendant la première période, normale, l'acide urique présente lui-même ces oscillations régulières qui n'indiquent aucun parti pris particulier. Après la quatrième analyse, lorsque l'administration du médicament commence, que peut-on remarquer de bien caractéristique? Rien; et pour aucun des éléments envisagés. La


N° I.
Graphiques
des éliminations d'un sujet
sain.
Phosphates
Urée
Chlorures
Acide Urique
pas d'acide thyminique
0,75 cent. d'acide thyminique par jour
Urée Chlorures en grammes
Acide urique Phosphates en centigr.
15 Juin
16 Juin
17 Juin
18 Juin
2 Juillet
3 Juillet
6 Juillet
7 Juillet


N° II.
Graphiques de l'élimination des chlorures, de l'urée, de l'acide urique et des phosphates chez un malade soumis au traitement de l'acide thyminique (Observation n° VIII). *La première analyse est faite avant le traitement.*
Urée
Phosphates
Chlorures
Acide urique
Urée
Chlorures en grammes
Acide urique
Phosphates
en centigr.
23 Avril
1er Mai
24 Mai
4 Juin
17 Juin
26 Juin



N° III.

Graphiques de l'élimination des chlorures, de l'urée, de l'acide urique et des phosphates chez un malade soumis au traitement de l'acide thyminique (Observation n° IX). *La première analyse est faite avant le début du traitement.*

courbe de l'acide urique se maintient à une hauteur sensiblement égale (et nous savons que les moyennes sont d'une grande signification à cet égard), les autres courbes présentent des oscillations anarchiques dont l'étendue n'induit en aucune conclusion bien nette, car, par exemple, un grand sursaut pour les phosphates est suivi d'une chute proportionnelle, les tracés de l'urée et des chlorures se maintiennent peut-être un peu au-dessus de leurs évolutions pendant la première période.

La possibilité d'une petite décharge phosphorée n'étonne pas ; nous avons vu, en étudiant la structure chimique du médicament, qu'il constitue un apport assez considérable de phosphore organique ; mais l'étude des urines pathologiques n'indique aucune fixité dans cette décharge qui, pour être fréquente, fait encore souvent défaut. Retenons l'indifférence au médicament du tracé de l'acide urique.

Jamais cette indifférence ne se retrouve dans les courbes ayant trait à des urines de malades. Toujours, après la première analyse (faite avant traitement) on voit la courbe s'élever rapidement et figurer l'énergie de la décharge urique qui peut marquer le premier mois, voire les premiers mois du traitement. Même dans cette ascension elle montre de capricieuses oscillations, mais jamais elle ne redescend à son niveau primitif, et ce n'est qu'après un long déblayage qu'on la voit se rapprocher doucement de la norme.

L'élimination des autres corps est beaucoup plus irrégulière, beaucoup moins orientée. Les mêmes chlorures que l'on voit s'élever sans décision, dans un cas, subissent dans l'autre des chutes successives ; et sur la même courbe on peut voir l'urée et les phosphates faire succéder de grands envols à d'assez longues périodes d'élimination indigente, et vice versa. Ici encore, comme chez l'homme sain, la phosphaturie médicamenteuse est fort douteuse ;

mais ici vraiment la marche de l'acide urique est *constamment significative*.

Ces quelques remarques faites, j'abandonne les graphiques aux investigations qui, peut-être, y décèleront des rapports qui m'ont échappé.

On est en droit de se demander si l'acide thyminique possède une action sur la quantité des urines. Cette opinion se rencontre qu'il serait légèrement diurétique. Je dois m'y rallier car j'ai presque toujours constaté un léger surcroît dans l'émission pendant le traitement; mais pour ce qui est du sujet sain, je ne saurais considérer comme une réelle augmentation de la masse des urines cette différence de quelques centimètres cubes qu'accusent mes moyennes.

*
* *

Quant à l'action du médicament sur les éléments anormaux de l'urine, elle découle des propriétés que nous avons déjà étudiées.

Il est certain que la disparition du sang et de l'albumine dans les cas de colique néphrétique traités par l'acide thyminique n'est *qu'indirectement* le fruit de l'activité du médicament. L'effritement et l'élimination des calculs suppriment le traumatisme rénal et par conséquent ses conséquences. Néanmoins il faudrait d'autres observations dans ce sens et plus concluantes.

Breton signale la diminution du sucre urinaire dans un cas de diabète chez un arthritique; il observe chez le même malade une rémission correspondante de la polyurie.

L'observation XIII me paraît également intéressante à ce point de vue.

Les faits en sont là pour cette question des éléments anormaux, qui ne méritait pas de former un chapitre.

INDICATIONS

ET CONTRE-INDICATIONS

Les indications de l'acide thyminique sont extrêmement précises et résultent fort exactement de ses propriétés physiologiques. Toutes les maladies du groupe de l'arthritisme qui reconnaissent pour causes communes la rétention et l'accumulation de l'acide urique seront justiciables de ce médicament.

L'accès de goutte aiguë, la goutte chronique, toutes les formes douteuses de rhumatisme étiquetées rhumatisme goutteux, le rhumatisme déformant, autant de cas qui réclament l'essai de la médication thyminique.

Cet essai, formellement recommandé dans les cas de goutte vraie, où son succès ne semble pas douteux, devra dans tous les cas de rhumatismes mal définis se prolonger fort longuement pour donner de sensibles résultats, ainsi qu'il fut dit déjà. D'ailleurs, je crois très bon de vérifier la marche des cas indécis par quelques analyses d'urines. L'acide thyminique est un médicament rigoureusement *spécifique* ; il possède par suite une sorte de *valeur diagnostique*. Administré dans une affection peu déterminée, il affirme ou infirme de lui-même son utilité en déterminant ou non une *saignée urique* vérifiable par la recherche urinaire et le dosage.

Les lithiases uriques se rangent, au premier chef, parmi les affections où l'acide thyminique est indiqué.

Je dois signaler l'usage qu'en a fait Breton dans un cas de rhumatisme infectieux ; encore que je ne m'explique pas le succès qu'il obtint, je ne veux pas omettre cette observation.

Le même médecin rapporte des résultats satisfaisants chez des malades atteints d'hypertension, d'artériosclérose. Wolffberg signale un très beau cas d'amélioration dans une ophtalmie goutteuse ; enfin plusieurs essais ont été faits avec bonheur dans les dermatoses arthritiques.

J'ai maintenant quelque expérience du médicament et je crois qu'il n'y a que des avantages à tenter d'étendre ses applications, mais je préfère lui reconnaître un petit nombre d'indications d'autant plus précises qu'elles sont plus restreintes.

*
* *

Je ne connais pas de contre-indications à la médication thyminique. Je ne pense même pas qu'il y ait lieu de formuler des restrictions à l'égard des cas de dyspepsie qui commandent la plus grande prudence vis-à-vis des autres drogues.

Je crois avoir eu déjà l'occasion de dire que, dans plusieurs observations, j'avais observé l'amélioration d'un état gastrique défectueux au cours d'un traitement étroitement associé d'ailleurs au régime lacto-végétarien.

Je ne pense pas que la menstruation demande en aucune façon l'arrêt du médicament ; je ne trouve rien à signaler, dans les ouvrages antérieurs, relativement à cette question.

Il n'a pas été rapporté, non plus, d'observation relative à l'administration de l'acide thyminique dans les cas de grossesse ; je signale ce point pour la forme.

ACCIDENTS. — REMARQUES DIVERSES.

On n'a jamais relaté d'accidents dans l'emploi de ce nouveau médicament. Bluth, dans une observation retentissante, aurait constaté de l'énervement et quelques troubles nerveux pour des doses quotidiennes de 4 grammes. J'ai eu l'occasion de discuter ce point et d'en juger à propos des expériences sur l'animal.

Les selles spontanées, diarrhées et autres troubles intestinaux qu'on remarque au cours des observations sont des phénomènes intercurrents n'ayant point trait à la drogue et qui disparaissent sans que son ingestion ait cessé.

Je signalerai, comme bien particulière à la médication thyminique, la sensation de fourmillements et de picotements articulaires que m'ont rapportée plusieurs malades traités, et qui jamais n'a pu revêtir un caractère douloureux ni même incommodant.

PRÉPARATIONS PHARMACOLOGIQUES

L'acide thyminique pur est maintenant un corps d'un prix de revient modéré, et cette condition n'est pas sans importance, si l'on songe que, pendant plusieurs années, la thérapeutique a dû se priver de ce médicament dont l'obtention encore difficultueuse rendait le produit pur d'une excessive cherté. Or ce médicament ne saurait avoir de valeur que pur, d'une part, et d'autre part pris en quantité assez élevée et pendant longtemps, comme nous le verrons en étudiant sa posologie.

Etant donnée la grande solubilité de l'acide thyminique, on a tenté de l'administrer en solution. La solution aqueuse est d'un goût presque nul, facilement dissimulable ; elle est assez onctueuse et jamais bien transparente comme toutes les solutions colloïdales; mais il n'y aurait là aucun inconvénient à ce mode d'administration si cette solution ne s'altérait pas avec la plus grande facilité, ce qui s'explique puisque nous avons affaire à une substance organique. Fenner signale l'administration sous forme d'élixir; mais cette préparation est soumise à la même critique, si la teneur en alcool est faible ; d'autre part on sait que l'acide thyminique est insoluble dans l'alcool.

Fenner pense que la solution simple, aqueuse, peut

être administrée à un moment quelconque de la journée. Ce peut être utile, il convient de le signaler.

L'acide thyminique peut être également pris à l'état de poudre, en cachets ou en paquets par exemple; mais le principal obstacle à ce mode d'administration est le caractère hygrométrique du médicament, sous cette forme.

Enfin on trouve dans la pharmacopée un acide thyminique pur (synonymie : solurol) préparé sous forme de comprimés, dosés à 0 gr. 25, et présentant des conditions facilement réalisables d'inaltérabilité et d'ingestion.

C'est sous cette forme que j'ai toujours administré l'acide thyminique.

On a signalé l'injection hypodermique d'une solution stérilisée d'acide thyminique. Mais cette méthode, qui est douloureuse, exigerait l'injection de trop grandes quantités de liquide, et n'est pas encore entrée dans la pratique.

POSOLOGIE

Il faut administrer l'acide thyminique d'une manière continue et modérée, en principe, de façon à déterminer une sorte de saturation de l'organisme. Dans les cas chroniques, une dose quotidienne de 0 gr. 75 centigr. *pro die* assure cette saturation et provoque une augmentation continue de l'excrétion urique. J'ai toujours administré cette dose avec succès, suivant les nombreux exemples de Schmoll, Fenner, Zucker, Breton, etc.

Si l'acide thyminique est administré sous forme de comprimés il est préférable de le donner au milieu du repas, ou si l'on veut à la fin du repas.

Cette méthode qui ne trouble jamais la digestion n'a d'ailleurs pas d'autre inconvénient puisque le médicament, comme on le verra, n'est aucunement altéré par le chimisme gastrique. L'absence de goût et d'odeur rend facile l'ingestion de la drogue qui n'occasionne jamais de fatigue ni de répugnance.

En cas de crise aiguë, il est bon d'attaquer la maladie avec des doses plus fortes.

J'ai donné pour ma part jusqu'à 6 comprimés de 0 gr. 25 centigr. chaque, soit une dose *pro die* de 1 gr. 50 centigr.

Fenner signale l'emploi de ces doses, Breton a donné souvent aussi 1 gr. 25 centigr. d'acide thyminique par jour, Zucker a pu se louer d'une posologie semblable,

quant à Bluth, il a pu administrer avec succès une dose de 4 grammes d'acide thyminique par jour pendant plusieurs jours.

La posologie de ce remède ne demande pas toutefois un tact particulier, comme il ressort des essais pratiqués sur les animaux auxquels on en a fait absorber de très fortes quantités. Pourvu que la saturation soit obtenue et entretenue avec régularité, on observera de sûrs effets, signalés tout de suite par les modifications quantitatives des éléments de l'urine, effets qui d'ailleurs disparaissent assez rapidement dès que l'on cesse l'administration du remède.

L'acide thyminique est un médicament à longue échéance, il agit lentement et demande un emploi prolongé; on peut l'administrer pendant des mois. Je connais des malades qui en prennent depuis six ou sept mois sans en éprouver le moindre ennui; il convenait de le signaler en traitant de la posologie du médicament. Cela nous conduit naturellement à parler de la tolérance.

TOLÉRANCE

Elle semble illimitée si l'on en croit les expériences tentées sur le chien.

J'ai pendant plusieurs jours administré des doses quotidiennes de 4 grammes d'acide thyminique à des chiens d'un poids moyen de 10 kilos, qui prenaient déjà des doses moindres de la drogue depuis plusieurs semaines (1). Les chiens ont parfaitement toléré ces doses considérables.

Je n'ai constaté ni modification dans leur appétit, ni changement dans la nature et la consistance des matières fécales, ni d'ailleurs variation sensible et constante des teneurs diverses de l'urine chez *ces animaux sains*, ainsi qu'il fut dit plus haut. L'urine ne contenait aucun élément anormal, ce qui semble bien écarter le soupçon d'une action nocive sur le rein; les animaux restèrent parfaitement calmes, sans symptômes nerveux, même légers. Or, une semblable dose représente une administration moyenne de 0 gr. 40 centigr. par kilogramme d'animal.

Ce qui revient à croire qu'une prise *pro die* de 26 grammes du médicament devrait rester sans action

(1) Voir plus haut: action de l'acide thyminique sur l'homme sain et l'animal sain.

nuisible. Cette dernière constatation écarte toute idée d'étude sur la *toxicité* du médicament.

Sans aller jusqu'à des doses excessives, nous avons vu que des malades ont pu prendre pendant très longtemps ce remède sans présenter aucun symptôme d'intolérance. M. le docteur Breton, comme on le verra dans les observations qu'il a bien voulu me communiquer, a observé au moins deux cas dans lesquels les malades réglaient eux-mêmes la posologie du médicament d'après des susceptibilités personnelles, mais sans jamais le refuser complètement.

Je n'ai pour ma part jamais rien observé de semblable dans les cas que j'ai pu suivre. Des hésitations d'un ordre à peu près similaire ayant cédé toujours à la persuasion et prouvant par là leur nature purement imaginaire.

INCOMPTABILITÉS

Nous avons vu en quoi le caractère hygrométrique de l'acide thyminique constituait une incompatibilité *pharmaceutique* pour l'administration de ce médicament à l'état de poudre en cachets ou en paquets. L'insolubilité de ce corps dans l'alcool crée encore une incompatibilité *physique* que nous avons déjà signalée. Reste à signaler les incompatibilités *physiologiques* et les incompatibilités *chimiques*.

On ne se heurterait guère à une incompatibilité physiologique qu'en administrant l'acide thyminique concurremment avec l'établissement d'un régime si chargé en nucléines que le médicament suffirait à peine à éliminer le poison quotidiennement introduit. Il y a là une question de tact sur laquelle nous reviendrons plus longuement lorsqu'il sera question des régimes qui doivent aider la cure d'élimination urique. Nous devons signaler que cette opinion s'est momentanément fait jour en Angleterre que, justement, l'acide thyminique pouvait être administré de façon prophylactique chez un arthritique désirant se livrer à quelques excès de nourriture. Pour amusante que soit cette opinion elle doit être considérée comme hasardée; disons toutefois que cette idée d'une cure prophylactique d'acide thyminique n'est pas à négliger et que nous avons souvent conseillé à des goutteux de prendre ce remède à titre préventif pendant une cer-

taine période, surtout au début du printemps et de l'automne, c'est-à-dire aux moments où se préparent les crises dues aux grands dîners de l'hiver d'une part, aux excès de venaison pendant les premiers temps de la chasse, d'autre part.

Nous ne connaissons pas d'incompatibilités chimiques s'opposant à l'administration de l'acide thyminique. On a pu administrer ce médicament en même temps qu'un certain nombre de préparations visant au même but, et telles que : salicylates, iodures, aspirine, pyramidon, etc.

L'acide thyminique représente un terme très évolué de la désintégration de matières plus complexes; c'est une molécule définie, stable et qui ne donne pas facilement prise aux réactifs courants.

ACTION DU CHIMISME GASTRIQUE.

Nous avons voulu rechercher l'action du chimisme gastrique sur l'acide thyminique, à cet effet nous avons placé à l'étuve pendant 24 heures une solution assez concentrée d'acide thyminique en présence de pepsine et légèrement acidulée par l'acide chlorhydrique. Cette digestion n'a pas altéré le médicament en cause, ce qui justifie bien cette donnée que l'acide thyminique est un corps plus simple que les termes de décomposition auxquels s'arrête l'hydrolyse peptique. Cette expérience permet en outre de faire prendre cet agent thérapeutique au cours ou à la fin du repas, comme c'est la coutume, et avec la certitude de voir la drogue sortir indemne des opérations de la digestion.

OBSERVATIONS

AVERTISSEMENT — DISCUSSIONS

REMARQUES SUR LES DONNÉES DE LA CLINIQUE.

Je dois ces observations à la courtoisie de confrères qui m'ont permis de suivre longuement certains de leurs malades, de recueillir fréquemment tous les renseignements nécessaires, de pratiquer les analyses d'urines avec régularité et dans des conditions exemplaires d'équilibre alimentaire, de confrères qui surtout m'ont aidé dans cette besogne. Je dois des remerciements particuliers aux docteurs Pettidi et E. Duhamel.

On sait combien rares sont les malades goutteux dans les services hospitaliers; la goutte n'est pas une maladie populaire.

Pour trouver des malades justiciables de la médication thyminique il fallait s'adresser aux clientèles bourgeoises où la diathèse urique est plus couramment traitée. Néanmoins ce n'est pas la principale raison qui m'ait poussé à recueillir en dehors des hôpitaux les observations suivantes.

Pour qu'une étude clinique d'un tel médicament ait quelque valeur, il fallait que l'administration du remède pût être prolongée pendant de longs mois, que les urines fussent recueillies chaque fois dans des conditions absolument identiques, mesurées et analysées de même; il fallait que les malades pussent se conformer à des régimes alimentaires scrupuleux, et c'était beaucoup demander à

des services hospitaliers où l'on ne peut pas toujours conserver un malade au delà des périodes aiguës.

Tous mes malades ont accepté de se plier à la même discipline. Les urines ont été toutes examinées et analysées par moi selon des procédés *toujours semblables*, ce qui élimine les erreurs tenant à la seule technique.

Je discuterai brièvement les observations au fur et à mesure, toutefois je dois immédiatement faire certaines critiques.

On a publié déjà beaucoup d'observations dans des études semblables, et chaque fois on a donné une importance trop exclusive soit aux faits chimiques des modifications urinaires, soit aux symptômes morbides et à leur évolution. Je crois indispensable d'appuyer, les unes sur les autres, toutes ces données cliniques.

Schmoll, dans son beau travail sur la goutte et l'acide thyminique, fait œuvre de physiologiste en nous donnant, dépouillée de tout autre renseignement, la preuve chiffrée de l'augmentation de l'acide urique dans les urines des malades soumis au traitement de ce qu'il nomme l'acide thymique.

Une observation médicale doit d'autres précisions. Mais je ne crois pas suffisant d'évaluer l'efficacité du traitement sur certaines modifications organiques telles que la dimunition ou la disparition d'un tophus.

Il m'a semblé que, chez un malade en proie à la diathèse urique, il se produisait des variations considérables dans la densité urique des humeurs, et cela de façon à déterminer continuellement des déplacements, des dénivellements.

En dehors de toute période de traitement ou de cure, j'ai cru observer, chez les goutteux, des modifications sensibles des symptômes selon la concentration humorale du moment, selon le *cours organique*, si je puis employer cette image.

Mais un phénomène plus curieux est le *transport* de l'acide urique d'un point à l'autre de l'organisme. Chez un goutteux non traité, on peut voir un petit tophus de l'oreille (les modifications sont ici rendues très sensibles par la finesse de la peau et la transparence de la région) on peut voir donc ce petit tophus diminuer et disparaître ; mais une observation attentive fera reconnaître sur l'autre oreille ou un autre point du corps l'apparition simultanée d'un autre amas tophacé.

Je ne veux pas faire la moindre hypothèse à l'égard d'un semblable phénomène, ni tenter d'expliquer ce qui a trait à l'équilibre des humeurs, mais je tire des faits cet avis que la disparition d'un tophus ne sera intéressante, significative, que vérifiée, affirmée par une élimination correspondante d'un surcroît d'acide urique.

Je dois dire cependant que les cas ne sont pas rares où l'examen des urines révèle des *saignées uriques* que les symptômes semblent démentir, et d'autres cas où l'amélioration réelle, qu'accuse l'état du malade, ne trouve pas d'écho dans les révélations de l'analyse. Mais nous touchons ici aux points les plus délicats de la thérapeutique; il est un symptôme *douleur* dont l'évaluation est presque impossible et la signification souvent contradictoire. J'ai soigné des malades âgés qui souffraient depuis de longues années et qui ont continué à souffrir, cependant que leurs articulations s'assouplissaient et que l'acide urique augmentait dans l'urine de la façon la plus remarquable.

Je me suis pourtant attaché à ne tenir compte (comme affirmative), que d'une réelle, d'une considérable modification des teneurs urinaires. Et, en effet, de quelle importance serait un changement portant sur quelques centigrammes d'acide urique ou d'urée chez des malades que l'on a pu mettre en état d'équilibre alimentaire, d'une part, mais que, d'autre part, on ne peut pas astreindre au

repos absolu, non plus qu'aux autres conditions d'une stabilité totale.

Mes analyses d'urines ont porté presque toujours sur les chlorures, l'urée, les bases xantho-uriques, l'acide urique, les phosphates; je les donnerai dans cet ordre, sous forme de petits tableaux comportant d'une part les *teneurs pour 1.000 cm³* qui donneront idée de la densité urinaire, d'autre part *les quantités excrétées par 24 heures,* chiffres particulièrement importants.

Nous avons vu déjà que les modifications de l'acide urique non seulement nous intéressaient principalement, mais encore étaient surtout les seules remarquables; j'ai cependant chaque fois donné les autres chiffres, ils pourront peut-être susciter des observations que je n'ai pas relevées.

*
* *

J'ai jugé bon de joindre aux principales observations un graphique de l'élimination urique, plus rapidement significatif que les tableaux d'analyse, pour indiquer d'un seul coup la grandeur des résultats selon la maladie, la longueur, l'intensité ou les pauses du traitement.

*
* *

Le docteur Breton, de Dijon, a bien voulu me communiquer quelques observations recueillies dans son service hospitalier. Plusieurs sont absolument inédites, d'autres terminent et complètent certains faits rapportés par lui dans son article de *la Presse médicale* (avril 1906). Qu'il reçoive ici mes remerciements.

*
* *

Je veux faire encore une importante remarque au sujet de la signification des analyses.

Tous mes malades m'ont donné de l'urine avant

l'administration de l'acide thyminique. J'ai donc eu presque toujours un terme de comparaison, unique, mais déjà précieux si l'on songe qu'il eût été le plus souvent impossible de retarder le début du traitement pour pratiquer plusieurs analyses préalables.

Or la première analyse témoigne, chaque fois, pour une période dont le régime alimentaire n'a pas été surveillé. Puis les analyses suivantes sont faites en cours de régime, c'est-à-dire *pendant un temps où l'alimentation tend elle-même à faire baisser le chiffre de l'acide urique*; on ne doit apprécier que mieux dans ce cas une augmentation souvent considérable et dont l'origine est alors *purement thérapeutique.*

OBSERVATION I

GOUTTE CHRONIQUE

Monsieur M..., imprimeur. — Présente des antécédents héréditaires particulièrement chargés : grand-père paternel grand buveur, grand mangeur, arthritique et goutteux; grand-père maternel vigneron et éthylique; père sobre mort à 75 ans sans maladie; mais frère goutteux.

Les antécédents personnels du malade sont caractéristiques. En 1886 le malade a sa première crise de goutte à la suite d'un traumatisme; il tombe et se contusionne le pied droit. Il se déclare alors l'accès du gros orteil avec tous ses symptômes. A ce moment le malade est traité pour une *foulure*, on veut même lui faire un massage qu'il ne peut évidemment supporter. La douleur disparaît après une quinzaine de jours. De 1886 à 1890, le

malade fait au printemps et à l'automne de chaque année de très fortes crises. La maladie gagne, les coudes et les genoux sont pris. Les crises ne sont pas encore de très longue durée.

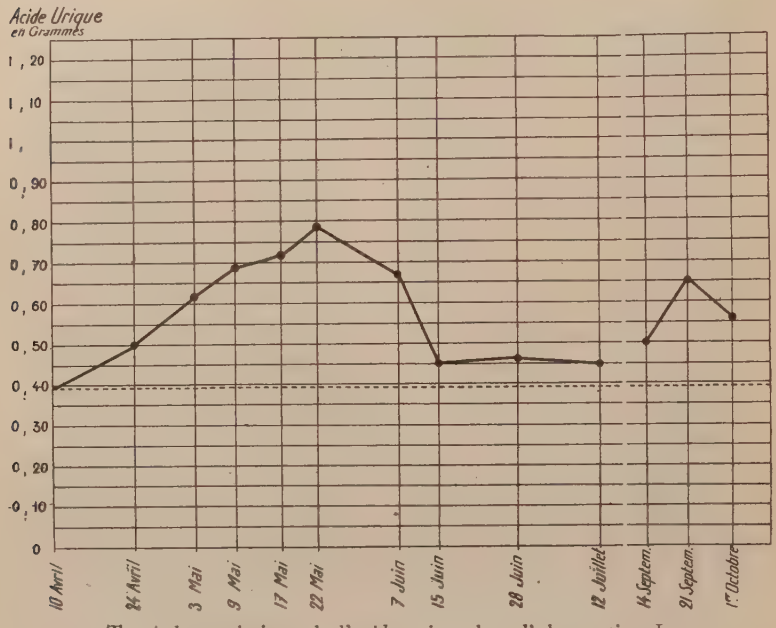
En mai 1890 le malade est pris de grandes douleurs

M. M... (observation I).

aux deux pieds et aux deux genoux. Il est confiné pendant six mois à la chambre. Il passe ensuite deux mois dans le repos de la campagne sans amélioration notable, est pris en rentrant de douleurs dans les bras et dans tout le corps et reste pendant 22 mois presque impotent.

Pendant cette période, des tophi se forment un peu

partout. Le malade peut enfin reprendre son travail. Jusqu'en 1898 il travaille sans gros accidents, mais il a des crises régulières. Pendant tout ce temps il est traité par des salicylates, des bromures et des iodures. Le malade, bien que typographe, n'a pas de vrais accidents



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'observation I.

On remarque la grande augmentation de l'excrétion au début du traitement qui fut particulièrement régulier et continu.

Ce graphique typique peut servir d'exemple pour la discussion de l'action prolongée de l'acide thyminique (p. 28 et 29.)

Jamais toutefois le taux de l'acide urique n'est redescendu au-dessous du chiffre initial de 0 gr. 39, pris avant le début du traitement.

de saturnisme, mais il est à croire qu'un saturnisme latent favorise beaucoup l'installation de cette goutte chronique.

En décembre 1898 le malade est pris de nouveau par une crise qui l'immobilise pendant quatre mois.

De 1898 à 1908, assez de calme. Le malade suit un

régime alimentaire et présente seulement des crises peu longues et peu fréquentes. Il est saisi en mars 1908 par une de ses grandes crises et, comme il est seul, doit rentrer à l'hôpital Lariboisière où il est traité jusqu'en août de la même année. Le premier tophus est apparu sur la main droite en 1896; successivement les autres apparaissent.

Nous examinons le malade le 8 avril 1909. Il est dans un état satisfaisant et n'a pas encore eu la grande crise du printemps. L'aspect général est bon; les cheveux gris sont rares, le teint assez frais. Le malade n'a de fièvre qu'au moment de ses crises.

L'appareil digestif fonctionne bien, mais pourtant le malade a fait abus de tous les médicaments indiqués dans sa maladie. En période de crise il avait coutume d'user, de son propre chef, de préparations de colchique et souffrait alors de violentes diarrhées.

L'intestin est donc sensible mais satisfaisant. On constate une légère tendance à l'éthylisme. Le rein fonctionne bien. Ni sucre ni albumine.

Le malade abuse de boissons diurétiques, les urines sont toujours diluées et très abondantes.

L'appareil cardio-vasculaire est bon. Tension un peu élevée. Tout le reste fonctionne bien. Les lésions goutteuses sont considérables: le tissu cellulaire est envahi surtout dans les régions juxta-articulaires.

Un tophus gros comme un gros pois à l'oreille gauche. Des accumulations, de la grosseur d'une noisette à celle d'un œuf de pigeon, dans tout le tissu cellulaire du dos de la main droite, sur le dos du pouce et de l'annulaire de la même main. Le coude droit est bourré de tophi; la peau porte les cicatrices des fistules qui s'ouvrent périodiquement dans cette région.

La main gauche présente un gros amas tophacé au niveau de l'articulation phalango-phalanginienne du

médius. La peau est très tendue et rouge en cet endroit, le tophus est dur, toute la région est douloureuse. Au moment de l'examen le coude gauche est aussi atteint et fistulisé que l'autre. Les genoux sont déformés et impotents. Les pieds présentent des amas considérables dans le voisinage de l'articulation tibio-tarsienne. Les autres articulations sont rouges, enflammées et très sensibles.

Au moment de l'examen le malade souffre fortement du médius gauche. Il éprouve la plus grande difficulté à monter ses escaliers.

Une première analyse d'urines est faite le 10 avril avant tout traitement :

URINES EN 24 HEURES : 2.100 cm³.

Urines légèrement troubles; réaction légèrement alcaline.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,25	15,22
Urée	5,50	11,550
B. X.	0,315	0,651
A. U.	0,194	0,39
P^2O^5	0,567	1,17

L'excrétion urique est donc insuffisante malgré l'abondance des urines.

Le malade se soumet au régime lacto-végétarien ; il prend 0 gramme 75 d'acide thyminique par jour, en 3 doses, au milieu des repas.

Mais, le jour même du début du traitement, s'annonce la crise du printemps, avec une extrême violence, surtout au niveau du médius droit.

Le malade se met au repos et commence néanmoins à prendre l'acide thyminique, à l'exclusion de tout autre médicament. Il n'éprouve aucun des inconvénients digestifs qu'il ressentait avec les autres remèdes.

10-14 avril : L'articulation la plus atteinte reste rouge, mais les mouvements sont déjà possibles, la douleur s'est assez rapidement calmée. Il semble que la crise doive avorter.

14-16 avril : Les urines deviennent plus abondantes. Le malade boit beaucoup. Les urines sont troubles et déposent dans l'urinal un enduit roux et adhérent. Le médius gauche est beaucoup moins douloureux, la peau reste encore rouge et tendue.

16-20 avril : Le malade a repris ses occupations. La crise semble terminée. La marche est encore pénible. Il a été inutile d'augmenter la dose du médicament.

Le 24 avril la deuxième analyse est faite :

URINES EN 24 HEURES : 2.500 cm³.

Légèrement troubles, inodores ; réaction acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	8,89	22,22
Urée	5,50	13,75
B. X.	0,46	1,15
A. U.	0,20	0,50
$P^2 O^5$	0,73	1,825

On constate déjà une augmentation sensible de l'excrétion pour ce qui concerne les bases xantho-uriques et l'acide urique.

27 avril : Un tophus du pied droit s'ouvre et se vide comme cela arrive le plus souvent au printemps. Le malade souffre encore des genoux. Néanmoins il travaille beaucoup et remarque avec étonnement qu'il peut fournir de grands efforts sans trop de fatigue et de douleur.

28 avril-1^er^ mai : Le malade continue de travailler avec facilité. La fistule du pied droit s'est refermée très rapidement. On observe un ramollissement très sensible

des tophi de la main gauche et surtout du médius. La quantité quotidienne des urines reste élevée: Le malade boit toujours beaucoup.

Le 3 mai: 3e analyse d'urines:

URINES EN 24 HEURES: 2.750 cm³.

Légèrement troubles; réaction très acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,60	20,90
Urée	4,9	13,47
B. X.	0,42	1,15
A. U.	0,23	0,632
P^2O^5	0,66	1,815

Le taux de l'acide urique s'élève encore. Mais la densité bouge peu, car il y a parallèlement augmentation de la quantité des urines, ce qui justifie cette remarque que l'acide thyminique est *diurétique.*

4-6 mai: Grande diminution de la raideur des genoux. Le malade qui habite au 4e étage monte ses escaliers assez facilement, ce qui constitue à son dire la preuve la plus en faveur du traitement. Sommeil très bon. Appétit moyen, égal. Plus jamais de fièvre. Léger catarrhe nasal qui cesse spontanément et n'a rien à voir avec la médication.

6-8 mai: Les urines déposent de grandes quantités d'urates. Une analyse est faite le 9 mai:

URINES EN 24 HEURES: 2.760 cm³.

Les urines sont troubles et acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,02	19,37
Urée	4,8	13,24
B. X.	0,33	0,910
A. U.	0,25	0,69
P^2O^5	0,69	1,904

10-14 mai : Le malade, toujours au régime, va bien, travaille, marche, monte les escaliers.

Le 17 mai : la 5e analyse est faite :

URINES EN 24 HEURES : 2.750 cm³.

Urines troubles ; réaction acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,60	20,90
Urée	6,70	18,42
B. X.	0,40	1,10
A. U.	0,26	0,715
$P^2 O^5$	1,03	2,83

Le 19 mai : Dans l'après-midi le malade ressent une vive douleur au niveau du majeur gauche.

Les tophi sont douloureux, la peau devient très rouge. La dose d'acide thyminique est portée à 1 gramme en 3 fois dans la journée.

Le 20 mai : Acide thyminique 1 gramme. La douleur s'atténue beaucoup.

Le 21 mai : La douleur disparaît complètement. On redonne 0,75 centigr. du médicament.

6e Analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.250 cm³.

Urines claires, inodores, très acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,43	14,46
Urée	8,2	18,45
B. X.	0,52	1,170
A. U.	0,35	0,787
$P^2 O^5$	1,13	2,542

Le 26 mai : Douleur dans le genou gauche.

17 mai-7 juin : Le malade se sent plus rien et peut aller normalement à toutes ses occupations.

Le 7 juin, on fait la 7e analyse :

URINES EN 24 HEURES : 2.300 cm³.

Urines colorées, assez claires, très acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,60	17,48
Urée	8 »	18,40
B. X.	0,43	0,98
A. U.	0,29	0,66
P^2O^5	1,07	2,46

Du 7 au 15 juin : Bonne semaine. De très forts chatouillements dans le médius droit. On observe assez souvent cela pendant les cures d'acide thyminique.

Le 15 juin, on fait une 8e analyse :

URINES EN 24 HEURES : 2.250 cm³.

Urines claires, très acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	5,61	12,62
Urée	6,7	15,07
B. X.	0,48	1,08
A. U.	0,20	0,45
P^2O^5	0,75	1,68

Du 15 au 21 juin : Bonne semaine; forts chatouillements dans les articulations; à part les genoux, encore un peu raides, toutes les autres articulations vont très bien.

Du 22 au 28 juin : Très bonne semaine. Le malade ne souffre pour ainsi dire plus.

Le 28 juin, une 9e analyse est faite :

URINES EN 24 HEURES : 2.300 cm³.

Urines colorées, limpides, très acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,83	18 »
Urée	6,7	15,41
B. X.	0,45	1,03
A. U.	0,20	0,46
$P^2 O^5$	0,94	2,16

Du 29 juin au 6 juillet : Plus aucune douleur. Une marche un peu prolongée assouplit heureusement les articulations des membres inférieurs.

Du 6 au 12 juillet : La marche est devenue facile et non douloureuse; le malade a bonne mine et se porte très bien.

Le 12 juillet, on fait une 10e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.500 cm³.

Urines très claires, très acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	5,85	14,62
Urée	5,8	14,50
B. X.	0,42	1,05
A. U.	0,18	0,45
$P^2 O^5$	0,583	1,45

Du 12 au 19 juillet : Excellente semaine. Plus de dou-

leurs. Vives démangeaisons dans les articulations et dans les régions où sont accumulés les tophi.

Jusqu'au mois d'août, l'état du malade s'améliore sans cesse. A ce moment du traitement, on constate une assez grande souplesse des articulations des genoux et un état complètement indolore de toutes les lésions dues aux tophi. Ceux-ci diminuent sensiblement et à certains endroits paraissent avoir subi un ramollissement assez considérable.

Vers la fin d'août, quelques douleurs reviennent à la suite d'un excès de travail et de fatigue; mais les choses rentrent dans l'ordre.

Deux analyses d'urines sont faites pendant le mois de septembre.

Le 14 septembre, on fait la 11e analyse :

URINES EN 24 HEURES : 2.500 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Urée	4,80	12 »
B. X.	0,27	0,67
A. U.	0,20	0,50

Le 21 septembre, on fait la 12e analyse :

URINES EN 24 HEURES : 2.500 cm³.

Urines très acides, très claires.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	5,96	14,9
Urée	6,8	17 »
B. X.	0,35	0,87
A. U.	0,26	0,65
P^2O^5	1,03	2,57

L'état se maintient bon désormais. Je refais une analyse le *1er octobre* :

URINES EN 24 HEURES : 2.600 cm³.

Urines claires et acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,66	17,31
Urée	8 »	20,8
B. X.	0,33	0,85
A. U.	0,22	0,57
P^2O^5	0,60	1,56

Ces nombreux chiffres permettent d'établir le graphique que nous publions en tête de cette observation.

Les dernières nouvelles que je reçois de ce malade, au moment où je rédige l'observation, sont excellentes.

De légères raideurs s'accusent encore parfois dans les genoux; mais ce sont les seules incommodités dont se plaint le sujet qui n'a pas eu sa crise d'automne, mange et dort bien, ne souffre pas et continue le traitement thyminique.

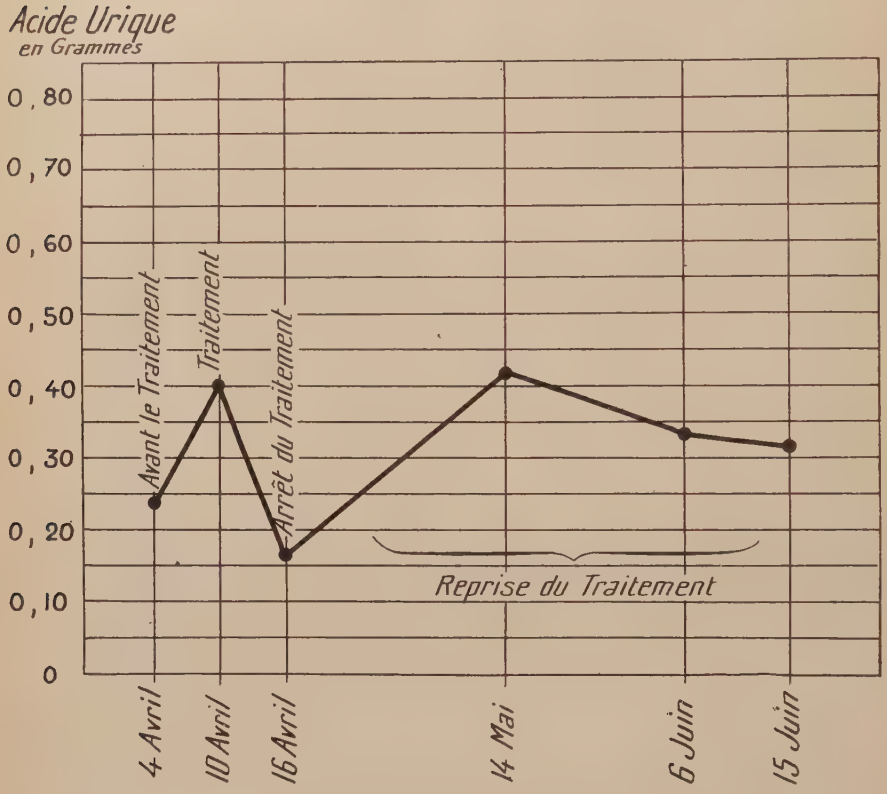
OBSERVATION II

GOUTTE & RHUMATISME DÉFORMANT

Madame D..., 80 ans; couturière, puis rentière. Parents morts très âgés, tous deux atteints de goutte et longtemps soignés pour cela.

La malade fut assez bien portante dans sa jeunesse; mais elle a mené une vie extrêmement sédentaire. La

maladie a commencé tard, après la cinquantaine, par des périodes très douloureuses, puis peu à peu les manifestations du rhumatisme déformant et de la goutte



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'Observation II.

On remarquera que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une chute significative du titre urique, et que la reprise provoque un effet contraire.

chronique se sont superposées. Actuellement, la main droite et la main gauche présentent les déformations typiques de ces maladies. Les articulations métacarpo-phalangiennes sont globuleuses, dures, rouges, presque impotentes, les doigts sont fortement déjetés. L'articulation phalango-phalangienne du médius droit présente,

de façon caractéristique, un cumul de lésions articulaires et péri-articulaires. Les extrémités osseuses sont extrêmement développées, comme dans le rhumatisme déformant. L'axe du doigt est dévié fortement à ce niveau. L'impotence fonctionnelle est presque complète. Sur la face externe de l'article, le tissu cellulaire est le siège d'une accumulation de matières minérales du volume d'un petit pois, au-dessus de laquelle la peau est rouge, tendue, douloureuse.

On constate une petite formation tophacée à l'oreille droite, cette lésion est assez douloureuse et gêne le repos de la tête sur l'oreiller.

Actuellement, la malade se plaint de l'épaule droite. Presque toutes les articulations sont le siège, à ce moment de l'année, de vives poussées douloureuses accompagnées de modifications dans la quantité et l'aspect des urines.

Le 3 avril, la malade est examinée pour une poussée goutteuse du pied droit, qui date de huit jours. La malade raconte avoir été réveillée la nuit par des douleurs extrêmement vives. Depuis, elle souffre beaucoup, le sommeil est rare. Le pied est entièrement rouge et gonflé. L'articulation métatarso-phalangienne est tendue, pourpre, tuméfiée, sensible, la peau présente un commencement de desquamation. L'impotence fonctionnelle est presque absolue.

Ce même jour, nous pratiquons l'examen de tous les autres appareils, qui fonctionnent bien.

La malade est mise au régime strict lacto-végétarien.

4 avril, 1re analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 950 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,80	7,41

	Au litre	En 24 heures
Urée	12,10	11,49
B. X.	0,63	0,59
A. U.	0,26	0,24
$P^2 O^5$	1,25	1,187

Les urines sont très légèrement troubles, inodores, et présentent une réaction faiblement alcaline.

On administre l'acide thyminique pur, sous forme de comprimés : un comprimé de 0 gr. 25 centigr. à chacun des trois repas.

La malade faisait des applications d'un liniment salicylé qui sont désormais suspendues.

L'urine ne contient aucun élément anormal.

5-6 avril : L'articulation du pied est un peu moins douloureuse, elle peut remuer un peu et supporte le contact.

6-8 avril : La peau desquame abondamment, le pied est moins gonflé, l'articulation est moins rouge, moins tendue. Des mouvements modérés sont possibles.

8-10 avril : L'exploration de la région est possible et permet de constater une mobilité indolore de l'article.

10 avril : Deuxième analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.150 cm^3.

Urines claires, réaction acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	8 »	9,20
Urée	12,5	14,37
B. X.	0,70	0,80
A. U.	0,35	0,40
$P^2 O^5$	1,30	1,49

On peut déjà constater l'action diurétique du régime, ainsi que l'augmentation notable de l'excrétion urique.

11-13 avril : La malade peut marcher facilement; l'articulation reprend un aspect à peu près normal ; la peau desquame toujours beaucoup, comme souvent à la fin des crises goutteuses.

A partir du *14 avril*, la malade suspend l'acide thyminique pendant une période de huit jours, et, le *16 avril*, une troisième analyse d'urines est faite :

URINES EN 24 HEURES : 1.100 cm³.

Urines claires, inodores; réaction très faiblement acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,02	7,72
Urée	7,8	8,58
B. X.	0,21	0,231
A. U.	0,15	0,165
P^2O^5	1,03	1,133

On peut donc constater immédiatement la chute du chiffre de l'acide urique (si bien signalée par Schmoll), dès que la suspension du traitement fait cesser la *saturation organique*.

Pendant cette pause la malade reste strictement au régime lacto-végétarien. L'état se maintient bon, le traitement est repris le *21 avril*.

La malade recommence alors à reprendre 0 gr. 75 d'acide thyminique par jour. Il n'y a aucun trouble digestif. Les comprimés sont pris écrasés dans un peu d'eau au milieu des repas.

25-30 avril : Nous constatons une diminution sensible de la petite accumulation tophacée de l'oreille droite. La malade ne s'en plaint plus.

1er mai-3 mai : La malade marche avec facilité; elle se sert de ses mains; la peau est moins tendue sur les articulations. Le noyau minéral du médius droit est très notablement diminué. Il se produit une sensation de fourmillement au niveau de cet article.

3-7 mai : Le petit tophus de l'oreille droite a complètement disparu, l'oreille n'est plus du tout sensible, la peau desquame beaucoup sur la place de la lésion.

8-10 mai : L'articulation malade du médius droit est en grande partie délivrée; on constate que le noyau tophacé est comme miné. Il s'est peu à peu vidé et la peau s'enfonce à cette place dans une sorte de cratère mou et flasque. Les extrémités osseuses, déformées par le rhumatisme, ne semblent pas modifiées, mais la douleur est très notablement diminuée. Il semble que l'acide thyminique, électivement, agisse d'une façon plus rapide sur la lésion strictement goutteuse, et ne modifie qu'à la longue les très anciennes lésions de rhumatisme déformant.

14 mai : Une quatrième analyse d'urines est faite :

URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm³.

Urines limpides, inodores; réaction acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,02	10,53
Urée	15,1	22,65
B. X.	0,39	0,625
A. U.	0,28	0,42
P^2O^5	1,63	2,49

On remarquera l'augmentation sensible de l'azote en général et surtout de l'acide urique. A partir de cette époque, l'état de la malade reste extrêmement satisfai-

sant, les lésions rhumatismales s'atténuent peu à peu, la douleur est très rare, les urines, plus abondantes, contiennent toujours une quantité d'acide urique qui, sans être importante, se maintient pendant la durée du traitement fort au-dessus des chiffres pris entre les périodes de médication. Nous avons refait deux analyses qui sont caractéristiques à cet égard :

6 juin : 5e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.435 cm³.

Urines claires, légèrement acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	5,85	8,39
Urée	9,4	13,48
B. X.	0,40	0,57
A. U.	0,23	0,33
$P^2 O^5$	1,57	2,25

15 juin : 6e analyse :

URINES EN 24 HEURES : 1.270 cm³.

Urines limpides, réaction très acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,95	10,09
Urée	16,2	20,57
B. X.	0,56	0,71
A. U.	0,25	0,31
$P^2 O^5$	1,70	2,15

OBSERVATION III

RHUMATISME CHRONIQUE GOUTTEUX

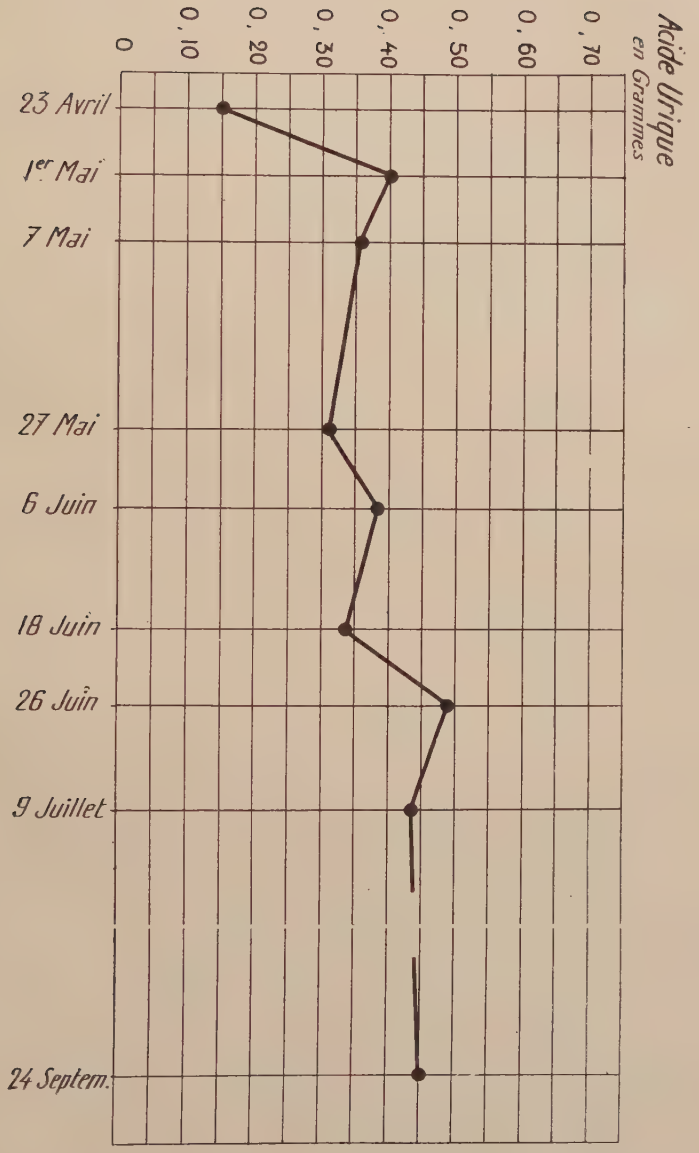
Madame V..., 52 ans; ayant exercé successivement les professions d'institutrice et d'herboriste. La malade, dont les antécédents personnels sont relativement bons, est une *algique* dont la vie sédentaire et les contrariétés ont fait une personne extrêmement sensible. Nous trouvons ici le type des observations dans lesquelles les résultats restent modérés au point de vue douleur, tout en se montrant excellents quant aux symptômes physiques et aux analyses d'urines.

La maladie débute en avril 1902, après la ménopause; des crises très douloureuses se produisent, intéressant les genoux, les pieds, les mains, et durant chaque fois environ douze heures.

A ce moment une cure thermale à Bourbonne apporte quelques soulagements.

Le printemps de 1903 est marqué par une nouvelle crise, surtout intense au niveau des poignets et des chevilles. La malade part à Aix. Le traitement est appliqué sans grand résultat. Le médecin consulté alors signale l'existence de tophi au niveau des pieds. Cet état dure deux ans. Mais le printemps de l'année 1905 est annoncé par une nouvelle crise très violente qui nécessite encore une cure à Bourbonne.

La marche devient difficile. L'état reste stationnaire pendant l'année 1906; les phénomènes douloureux ne vont qu'en progressant. En 1907, une analyse d'urines est faite, et le procès-verbal rapporte une rétention assez considérable de l'acide urique. Un traitement électrique semble alors soulager quelque temps la malade; mais, brusquement, une recrudescence des douleurs nécessite



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'Observation III.

une nouvelle cure à Aix, cure qui demeure sans résultat. En 1908, cure à Dax. Etat stationnaire jusqu'au printemps de 1909.

Au moment où il m'est donné d'examiner la malade, il vient de se déclarer de très vives crises douloureuses dans les genoux et dans les poignets. La malade présente les déformations typiques du rhumatisme déformant chronique; les doigts sont légèrement déviés et les articulations phalangiennes sont globuleuses et douloureuses, recouvertes d'une peau rouge et tendue.

Le 23 avril, je fais une première analyse d'urines, avant tout traitement :

URINES EN 24 HEURES : 1.200 cm^3.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,43	7,71
Urée	5,4	6,48
B. X.	0,39	0,46
A. U.	0,13	0,15
$P^2 O^5$	0,72	0,86

Il faut remarquer tout de suite l'insuffisance de l'excrétion azotée, et, en particulier, la très faible quantité d'acide urique excrétée dans les 24 heures.

A compter de ce jour, je mets la malade à un régime alimentaire d'équilibre qui, je l'ai pu constater, a été suivi avec la plus grande rigueur.

A partir du *24 avril* la malade prend, par jour, 0 gr. 75 centigrammes d'acide thyminique, en trois comprimés de 0,25 centigrammes, au milieu des repas.

26 avril : Une vive douleur qui existait à l'omoplate gauche disparaît.

26 avril-1^er^ mai : L'état reste à peu près stationnaire ; je fais, le 1^er^ mai, une seconde analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.160 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,4	7,42
Urée	9,7	11,25
B. X.	0,52	0,60
A. U.	0,35	0,40
P^2O^5	0,724	0,83

Dès cette date, on remarque une augmentation sensible dans l'élimination azotée qui pourtant, chez cette malade, ne s'élèvera jamais très haut.

Du 1^er^ au 7 mai, une légère amélioration se produit dans l'état de la malade ; les genoux, très raides depuis longtemps, s'assouplissent un peu. Un certain bien-être se signale à l'attention de la malade qui s'observe avec le plus grand soin. L'acide thyminique ne donne aucun désordre gastrique, bien que l'on se trouve en présence d'un estomac très sensibilisé par l'ingestion incessante de tous les médicaments préconisés dans le rhumatisme et la goutte.

Le 7 mai, je fais la troisième analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.140 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	5,26	5,99
Urée	9,40	10,71
B. X.	0,42	0,47
A. U.	0,32	0,36
P^2O^5	0,945	1,07

Cette fois encore, le taux de l'acide urique se montre supérieur à ce qu'il était avant le traitement.

Un mieux réel se produit et se maintient jusque vers le milieu du mois de mai, époque à laquelle une grippe met la malade au lit pour quelques jours et suspend toute observation.

Le 27 mai, je peux faire une quatrième analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.300 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,20	8,06
Urée	8,2	10,66
B. X.	0,44	0,57
A. U.	0,25	0,32
P^2O^5	0,37	0,48

L'état se maintient favorable pendant les derniers jours de mai et les premiers jours de juin. Les mains sont encore douloureuses, mais les articulations phalangiennes sont notablement dégonflées.

Le 6 juin, je pratique une 5ᵉ analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.240 cm³.

Les urines pâles et spumeuses présentent une réaction très acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,43	7,97
Urée	7 »	8,68
B. X.	0,40	0,49
A. U.	0,31	0,38
P^2O^5	0,47	0,58

Dès ce moment on peut constater une dissociation dans les symptômes. La malade se plaint toujours; mais l'apparence des lésions est nettement meilleure et les résultats des analyses continuent à être probants.

Le 18 juin, je fais la 6e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.270 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	8,19	10,40
Urée	8,3	10,64
B. X.	0,45	0,57
A. U.	0,27	0,34
P^2O^5	0,63	0,80

La saturation régulière des humeurs par l'acide thyminique apporte une certaine régularité dans une élimination qui tend naturellement à se montrer très faible.

Le 26 juin, je fais une 7e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.280 cm³.

Les urines sont claires et acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,12	11,67
Urée	9 »	11,52
B. X.	0,52	0,66
A. U.	0,38	0,48
P^2O^5	0,63	0,80

Le mois de juillet trouve enfin la malade dans un état plus satisfaisant quant aux symptômes douloureux.

Les nuits sont bonnes, les articulations plus souples, tout annonce une rémission de la diathèse.

Je fais, le *9 juillet*, une 8e analyse d'urines avant le départ de la malade à la campagne :

URINES EN 24 HEURES : 1.180 cm³.

Les urines sont claires ; réaction franchement acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	10 »	11,8
Urée	9,3	10,97
B. X.	0,714	0,83
A. U.	0,38	0,44
P^2O^5	0,55	0,60

La malade part alors à la campagne et fait un séjour qui n'est signalé par aucun phénomène morbide particulier. Elle continue sa cure d'acide thyminique et y joint des traitements locaux tels que frictions modérées, applications chaudes, etc.

Je peux la revoir le 24 septembre et pratiquer une analyse d'urine qui donne pour l'acide urique le chiffre toujours favorable de 0 gr. 45 centigr. en 24 heures.

L'aspect des mains est bien meilleur; la main droite est encore douloureuse, mais la main gauche va nettement mieux; le poignet gauche va bien et remue facilement.

Les genoux sont encore douloureux; mais l'état général est extrêmement amélioré; les céphalées violentes dont la malade se plaignait ont définitivement disparu.

L'appareil digestif a supporté le traitement très continu de l'acide thyminique et fonctionne de façon fort régulière.

OBSERVATION IV

GOUTTE CHRONIQUE

Monsieur S..., 52 ans, serrurier.

Antécédents héréditaires : Père arthritique et obèse, frère goutteux. Sœur goutteuse ayant elle-même une fille goutteuse.

On ne trouve dans les *antécédents personnels* du malade ni grande maladie, ni cause d'intoxication, telle que le saturnisme. Le malade qui mène une vie modérément sédentaire a toujours observé un régime alimentaire raisonnable et sans excès. Il a eu, à l'âge de 34 ans, la première atteinte de la maladie, sous forme d'une crise aiguë du gros orteil. Depuis le malade subit deux ou trois attaques par an, surtout au début du printemps et au début de l'automne.

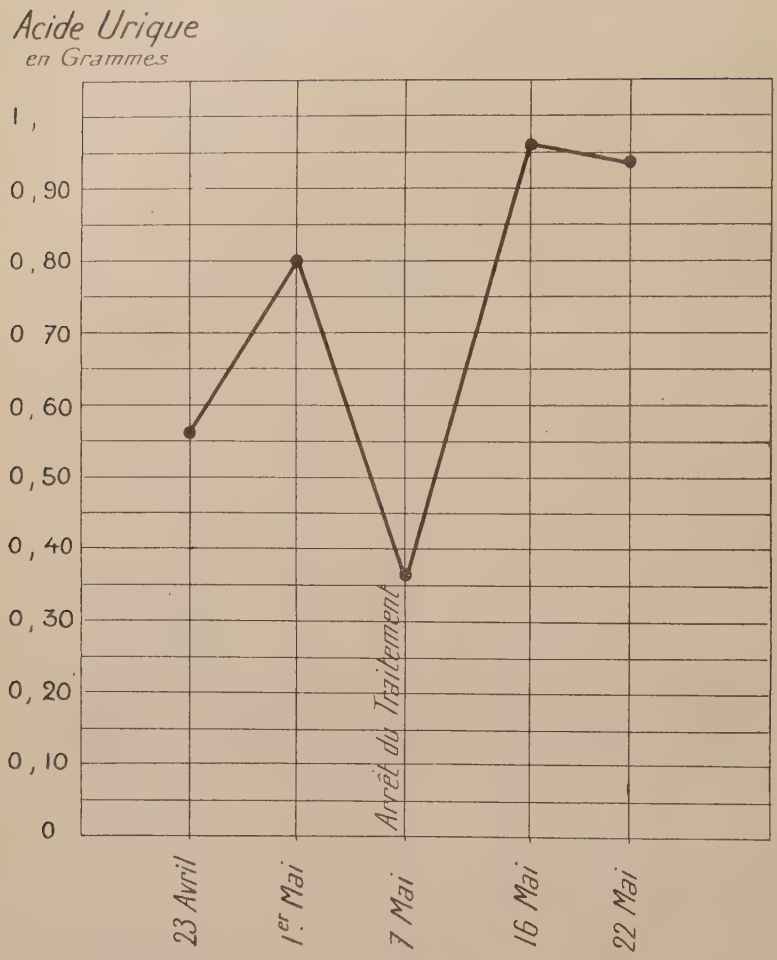
Actuellement les deux oreilles sont chargées de petites granulations tophacées qui fréquemment percent la peau et occasionnent des fistulettes uriques. Les mains sont à peu près normales, on constate toutefois une petite agglomération minérale au niveau de l'articulation phalangino-phalangettienne de l'index gauche.

Au moment où nous examinons le malade, il se plaint de fortes douleurs lombaires dont les paroxysmes non seulement rendent tout travail impossible, mais encore obligent le malade à garder le lit.

Précisément il vient de survenir une fluxion très douloureuse de l'article tibio-tarsien gauche.

L'examen de tous les autres appareils ne révèle aucune lésion.

Le malade a tenté presque toutes les médications re-



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'Observation IV.

Comme pour l'observation II, on remarquera l'inflexion curieuse que subit le graphique au moment d'un arrêt du traitement.

latives à la goutte; il a surtout abusé des préparations salicylées; mais pendant les accès il emploie le colchique sous forme de vins et en retire quelque soulagement au prix de coliques et de diarrhée.

Le 23 avril, je pratique une première analyse des urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.950 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,70	13,06
Urée	9,2	16,14
B. X.	0,60	1,17
A. U.	0,29	0,56
P^2O^5	1,165	2,36

Pendant la période précédente le malade a dû prendre quelques cachets d'aspirine. A compter de ce jour toute médication étrangère se trouve supprimée. Le malade suit le régime lacto-végétarien habituel et commence à prendre une dose quotidienne de 0 gr. 75 centigr. d'acide thyminique, en 3 comprimés de 0 gr. 25 centigr., au milieu des repas.

26 avril, le malade qui va mieux peut quitter le lit. Les douleurs lombaires ne sont pas complètement disparues et donnent encore de brèves poussées. La fluxion du pied gauche est beaucoup amoindrie, le pied toutefois est encore un peu douloureux.

Je constate, à ce jour, au niveau du bord de l'oreille droite une petite fistule urique, très sensible, qui gêne beaucoup le malade pour dormir sur ce même côté droit.

26-29 avril, le malade commence à marcher et à se livrer à ses occupations. La fistule douloureuse de l'oreille droite a tari et le petit tophus qui y donne lieu devient graduellement indolent. Il y a encore quelques douleurs lombaires, mais d'autre part le malade peut s'appuyer facilement sur le pied gauche, siège de la récente poussée goutteuse.

Le 1^er^ mai, je fais une seconde analyse des urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.300 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	11,27	25,92
Urée	9,50	21,85
B. X.	0,80	1,84
A. U.	0,35	0,805
P^2O^5	1,10	2,53

Les urines sont claires, inodores et présentent une réaction fortement acide. L'augmentation de l'acide urique est déjà considérable.

2-4 mai, le malade marche avec aisance. Le tophus de l'oreille droite a complètement disparu; les douleurs du pied sont insignifiantes. Encore quelques douleurs lombaires.

A ce moment le malade accuse de légers troubles dyspeptiques dont il est coutumier: on poursuit néanmoins l'acide thyminique.

5 mai, le malade fait une chute et se traumatise fortement l'articulation tibio-tarsienne droite. Il y a un petit arrachement osseux; on applique un appareil plâtré, le malade reprend le lit. L'acide thyminique est momentanément supprimé.

6 mai, le sujet ne souffre pas trop de la jambe malade; malgré le traumatisme, l'article n'est le siège d'aucune de ces poussées goutteuses souvent signalées en cas semblables. Les articulations voisines sont intactes; le malade se maintient au lit et au régime. L'acide thyminique étant suspendu pour deux ou trois jours, je prends et analyse des urines pendant ce temps d'arrêt.

7 mai, 3e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm³.

Urines rouges, troubles; gros dépôt de phosphates.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	5,26	7,89
Urée	2,3	3,45
B. X.	0,52	0,78
A. U.	0,25	0,37
$P^2 O^5$	2,37	3,55

On peut constater la faiblesse du taux de l'acide urique pendant cet arrêt du traitement (*voir le graphique*).

On remarque aussi l'abondance de l'élimination phosphatée, sans doute en rapport avec le trouble survenu dans le système osseux (?).

7-10 mai, le malade a repris l'acide thyminique depuis le 8. Il ne souffre presque pas. Il garde le lit. Il continue à accuser des troubles dyspeptiques qui ont persisté d'ailleurs pendant l'arrêt du traitement.

10-13 mai, état stationnaire. Aucun accident articulaire. La jambe blessée, un peu douloureuse, est massée quotidiennement. Les douleurs lombaires semblent un peu calmées; les oreilles ne sont plus du tout douloureuses; plusieurs petits grains d'acide urique y diminuent de façon fort sensible.

13-16 mai, amélioration. Dès le 15 mai le malade se repose dans un fauteuil. Urines fort abondantes, déposant une grande quantité de matières minérales.

Le 16 mai, je fais une 4e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.250 cm³.

Urines troubles; réaction fortement acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,60	21,60
Urée	14,2	31,95
B. X.	0,63	1,41
A. U.	0,43	0,96
$P^2 O^5$	1,41	3,172

On remarquera le taux très élevé de l'urée, de *l'acide urique*, et des phosphates qui sont toujours éliminés en abondance.

18-20 mai : Le malade se lève et essaie de marcher. Le genou droit est légèrement gonflé. Le sujet souffre peu, mais il accuse toujours de légers troubles dyspeptiques ne concordant en rien avec l'administration du médicament.

20-22 mai : L'amélioration semble définitive malgré l'accident qui est venu entraver la cure. Il semble, à cette date, que cet accident ne doive donner aucune suite.

Il n'y a plus de symptômes articulaires, les douleurs lombaires, si tenaces, semblent avoir définitivement disparu; les quelques tophi qui demeurent aux oreilles sont en bonne voie d'élimination, ce qui est vérifié par le taux toujours très élevé de l'excrétion urique.

Le 22 mai, je fais une cinquième analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.000 cm^3.

Urines légèrement troubles, réaction très acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,43	12,86
Urée	13,3	26,6
B. X.	0,75	1,50
A. U.	0,47	0,94
$P^2 O^5$	1,51	3,02

Rien ne semble plus concluant que de tels écarts entre les analyses, selon que le traitement est institué ou suspendu.

Le malade, très amélioré, part alors à la campagne.

*
* *

J'ai eu de ses nouvelles pendant le mois de septembre suivant, c'est-à-dire quatre mois après la fin de cette observation; il suivait toujours son traitement d'acide thyminique, avec des pauses, et disait se fort bien porter.

OBSERVATION V

GRAVELLE URIQUE

Madame de B..., 43 ans, sans profession.

Antécédents héréditaires : Père atteint de gravelle, de goutte et de rhumatisme. Mère très rhumatisante, morte d'un cancer.

Antécédents personnels et histoire de la maladie : La malade a mené la vie mondaine, avec ses grands dîners, son régime arthritisant. La première manifestation de la diathèse s'est produite à 23 ans, sous forme d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu pour laquelle la malade a dû rester six mois au lit. Depuis il s'est passé de longues années sans grands événements. Il y a eu de temps en temps des douleurs rhumatismales ne constituant pas de vraies grandes crises. Il y a eu cinq grossesses ayant donné deux accouchements normaux et trois fausses couches, qui ne semblent pas reconnaître de cause commune pathologique.

C'est le 15 octobre 1908 que débute l'affection pour laquelle la malade est actuellement en traitement. A la suite des grandes fatigues, des réceptions et des dîners du début de l'automne (*chasse, gibiers*) de violentes coliques néphrétiques se déclarent. Elles durent six semaines. A ce moment la malade fait simplement une cure d'eau de Contrexéville, à domicile. Cette période de crise s'accompagne d'une très abondante émission de sable et de graviers.

C'est alors que les altérations du rein donnent lieu à des hématuries. Les urines très chargées de mucus contiennent dès ce temps de notable quantités d'albumine. Cet état persiste pendant toute la fin de l'année 1908 et jusqu'en janvier 1909.

La malade est alors mise au traitement de l'acide thyminique. Dès le début l'administration de ce médicament est portée à des doses de 1 gramme et 1 gr. 50 par vingt-quatre heures.

Au troisième jour du traitement les coliques disparaissent ; nous devons dire que, dès cette époque, le symptôme douleur, si alarmant, est définitivement écarté. Les hématuries persistent encore pendant quelque temps; l'urine reste albumineuse et hémorragique jusque vers le début du mois de mars. Vers le 15 de ce mois il semble que, macroscopiquement, l'urine soit indemne de sang. Néanmoins, dans la suite, presque tous les mois, l'hématurie réapparaît, légère, pendant quelques jours.

Peu à peu, la santé se rétablit, les forces reviennent. L'appétit n'a jamais fait défaut pendant la durée de la maladie; il n'y a jamais eu d'*état gastrique,* malgré l'absorption quotidienne de fortes doses d'acide thyminique. L'alimentation, très surveillée, se compose de légumes, de lait, de pâtes alimentaires et de très petites quantités de viandes blanches.

Depuis le 1er janvier 1909, la malade n'a pas cessé de prendre l'acide thyminique; eu égard à la grande amélioration des derniers mois, la dose quotidienne de médicament a été descendue à 1 gramme, en deux fois. La malade, sur un désir particulier, prend l'acide thyminique le matin, à jeun (0 gr. 50), et cette infraction légère aux règles de cette thérapeutique n'a d'ailleurs causé aucun inconvénient. A partir du mois de juillet, le médicament est pris consécutivement pendant vingt jours, avec des périodes de repos intercalaires de dix jours.

Cette technique nous a permis de pratiquer deux analyses concluantes, l'une pendant une des périodes de repos, l'autre à l'état de saturation médicamenteuse.

Première analyse d'urines, *8 août 1909* :

URINES EN 24 HEURES : 1.480 cm³.

Urines troubles, rougeâtres, acides — Albumine : 0,10 centigrammes.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,73	9,96
Urée	»	»
B. X.	0,462	0,68
A. U.	0,312	0,45
$P^2 O^5$	1,95	2,88

*
* *

Deuxième analyse d'urines (*acide thyminique*) :

URINES EN 24 HEURES : 1.150 cm³.

Urines rouges, inodores, très acides — Fort dépôt minéral.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,2	7,13
Urée	20 »	23 »
B. X.	0,945	1,08
A. U.	0,61	0,70
$P^2 O^5$	1,45	1,66

L'augmentation relativement considérable que présente le taux de l'acide urique après une période de traitement est trop caractéristique pour sembler le fait d'une circonstance fortuite.

La malade ne présente plus aucun trouble, elle peut aller à ses occupations et semble à peu près guérie d'une affection dont le début, extrêmement alarmant, avait comporté le pronostic le plus grave.

OBSERVATION VI

CRISE DE GOUTTE AIGUË

Monsieur D..., 44 ans.

Antécédents héréditaires : Ils ne révèlent qu'un certain degré d'arthritisme du côté maternel.

Antécédents personnels : Pas de grandes maladies. Vie extrêmement agitée. Le malade possède un gros appétit et suit un régime très chargé en viandes, vins fins, etc...

La première crise de goutte date de quatre ans; elle s'est présentée sous une allure rhumatismale et a immobilisé pendant quelque temps le genou gauche, siège d'une enflure extrêmement douloureuse; cette crise s'est produite au mois de mai. Il y a trois ans, il s'est produit deux crises successives au cours de la même saison. Cette fois, il s'agit dans les deux cas de la *crise type du gros orteil*. A cette époque, aucun traitement n'est institué, aucune cure n'est décidée.

L'année 1907 s'est écoulée sans accidents; mais, dès l'année 1908, le malade prévenu fait une cure préventive d'acide thyminique au début du printemps et il n'observe pas de crise dans l'année.

Cette année 1909, la crise aiguë se déclare dans la nuit du 6 au 7 juillet. Dès le 6, le malade s'est mis au traitement de l'acide thyminique; il en asorbe une dose quotidienne de 1 gr. 50, en 6 comprimés de 0 gr. 25 chaque. Dès le second jour, on peut observer une légère amélioration. Le pied malade présente l'aspect classique de la podagre : article gros, tuméfié, rouge, tendu; néanmoins, on ne trouve pas, grâce au traitement, la grande sensibilité que le malade observait avant l'usage de l'acide thyminique; il y a donc, dans ce cas aigu, une très réelle atténuation du symptôme douleur.

C'est non seulement sur cet élément que porte l'action médicamenteuse, mais encore sur la durée de la crise. En effet, dès le 8 juillet, le malade peut poser le pied par terre et le 9 il met une chaussure d'étoffe. Le malade, qui souffre un peu, peut se livrer à plusieurs de ses occupations et présente la plus grande liberté d'esprit. Dès le 10, il tente de sortir, brièvement, et le 12 il peut mettre une chaussure et marcher sans trop de difficulté.

Nous nous trouvons donc en présence d'un cas de goutte aiguë jugulée en six jours environ par l'administration de doses élevées d'acide thyminique.

Je n'ai pu obtenir qu'une seule fois des urines pendant ce temps de crise, je m'abstiens donc de publier une analyse isolée qui perdrait toute signification ; mais il n'y a pas lieu de regretter cet état de choses, les analyses suivies ont davantage d'importance dans la goutte chronique et l'on sait que pour la goutte aiguë il règne dans l'élimination de l'acide urique une anarchie qui déroute toutes les comparaisons.

*
* *

J'ai pu revoir souvent le malade depuis sa crise ; il n'a plus rien éprouvé d'alarmant pendant les quelques mois qui ont suivi. Il a commencé au début de l'automne une petite cure préventive d'acide thyminique à la dose de 0 gr. 75 centigr. par jour.

OBSERVATION VII

RHUMATISME CHRONIQUE DÉFORMANT

Madame J..., 60 ans ; commerçante.

Antécédents héréditaires : Père goutteux, mère rhumatisante ; frère et sœur diabétiques.

Antécédents personnels : Jamais de grandes maladies. Vie depuis longtemps très sédentaire ; régime alimentaire normal, sans excès.

La maladie a débuté, à l'âge de 49 ans, par une fluxion très douloureuse du genou. A ce moment, il a été fait des pointes de feu, des applications iodées et des pansements compressifs qui ont déterminé une amélioration. Mais la diathèse a, depuis, donné des manifestations successives au niveau de l'une et l'autre épaules et surtout des mains.

La malade pendant longtemps a été traitée par l'électricité et surtout par les courants de haute fréquence, sans en avoir retiré de grands bénéfices.

Actuellement, la malade présente les déformations du rhumatisme chronique, mais seulement à leur début. Les mains ne sont pas encore typiques, mais on constate déjà une déviation sensible de l'axe des doigts, avec gonflement douloureux des articulations — en particulier des métacarpo-phalangiennes. On ne voit aucune accumulation de matière minérale ni au niveau des autres articulations, ni au niveau des oreilles, ni dans le tissu cellulaire sous-cutané.

On se trouve ici en présence d'un rhumatisme chro-

nique déformant simple, sans manifestation particulièrement *urique*. Or, depuis plusieurs mois, le médecin de la famille a soumis la malade à la médication thyminique interrompue, alternant avec des préparations iodées dont la malade faisait depuis assez longtemps usage. L'acide thyminique, pris à la dose de 0 gr. 75 centigr. par jour, a donné les meilleurs résultats.

Une grande amélioration s'est produite, caractérisée par une sensible régression des fluxions articulaires, ainsi que par une diminution notable des phénomènes douloureux. La malade marche, peut aller à toutes ses occupations et se sert sans difficulté de ses mains (les plus atteintes de toutes les parties lésées).

J'ai pu obtenir des urines recueillies dans des conditions convenables d'équilibre alimentaire et faire deux séries d'analyses. Les deux premières pendant la suspension mensuelle du traitement, les deux autres pendant la période de saturation médicamenteuse.

Les résultats de ces analyses, du fait même qu'ils ne sont pas fort éloignés pour les deux séries, donnent lieu à d'intéressantes interprétations :

24 septembre, première analyse ; pas d'acide thyminique:

URINES EN 24 HEURES : 830 cm^3.

Urines claires; réaction acide; couleur normale.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	10,88	9,03
Urée	18,50	15,35
B. X.	0,73	0,60
A. U.	0,40	0,33
P^2O^5	1,95	1,61

1^er^ octobre, deuxième analyse ; pas d'acide thyminique :

URINES EN 24 HEURES : 1.320 cm³.

Mêmes qualités.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,75	10,23
Urée	13 »	17,16
B. X.	0,52	0,68
A. U.	0,33	0,43
P^2O^5	1,06	1,39

Moyenne de l'élimination urique pour ces deux premières analyses : 0,38.

7 octobre, troisième analyse ; acide thyminique, 0,75 *pro die* :

URINES EN 24 HEURES : 970 cm³.

Urines claires, très acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	11,34	10,99
Urée	26 »	25,22
B. X.	0,65	0,63
A. U.	0,50	0,48
P^2O^5	1,85	1,79

9 octobre, 4^e^ analyse ; acide thyminique, 0 gr. 75 centigr. *pro die* :

URINES EN 24 HEURES : 1.050 cm³.

Urines claires, inodores, acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,60	7,98
Urée	16,2	17,01
B. X.	0,65	0,68
A. U.	0,39	0,409
P^2O^5	1,72	1,80

Moyenne de l'élimination urique pour ces deux dernières analyses : 0,44.

Si on compare cette moyenne avec la précédente, on constate, en ce cas, une augmentation beaucoup plus faible que dans toutes les autres observations. Je crois qu'elle peut s'expliquer, d'abord, de ce fait que les analyses ne portent pas sur le début du traitement, toujours plus caractéristique au moment de la décharge urique; ensuite parce que la malade, bien que très améliorée par l'acide thyminique, appartient à ce groupe de rhumatismes dont la nature n'est pas assez définie au point de vue *acide urique* pour que l'on puisse compter sur de grandes éliminations d'un corps qui peut-être n'est pas uniquement et capitalement en cause.

OBSERVATION VIII

RHUMATISME CHRONIQUE GOUTTEUX

Madame S..., 64 ans. Sans profession.

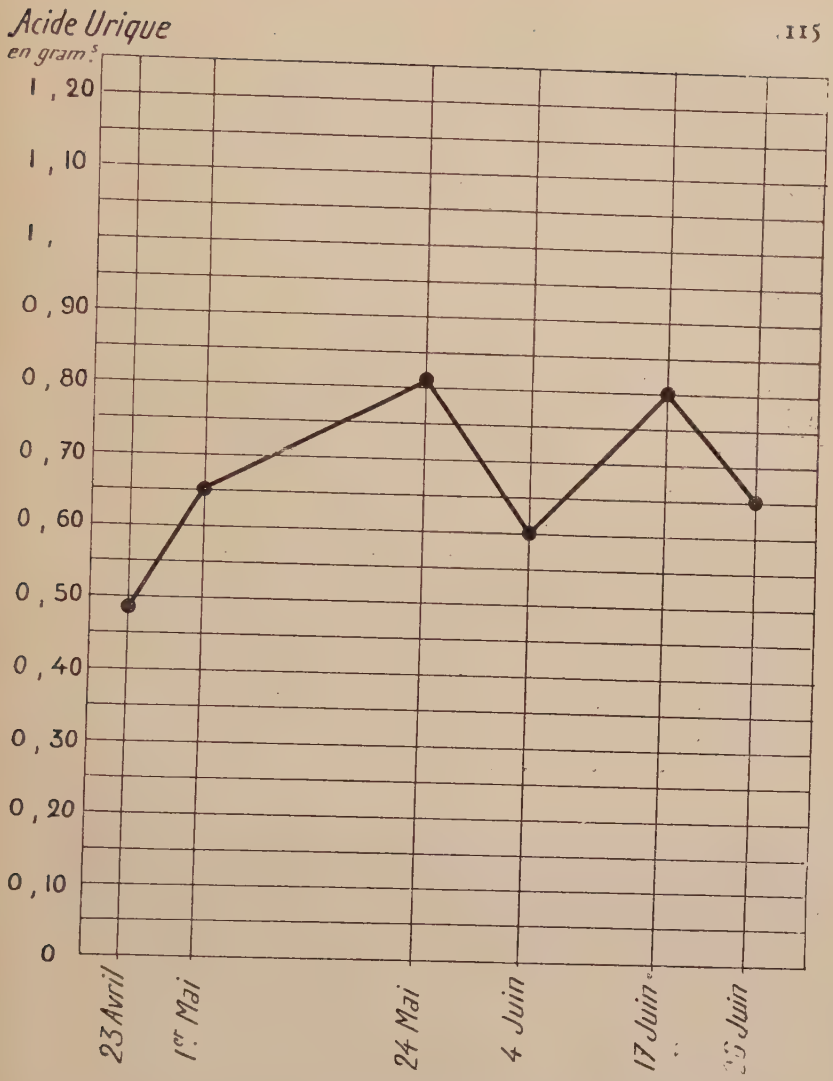
Les *antécédents héréditaires* sont à peu près nuls.

Les *antécédents personnels* sont ceux d'une arthritique; la malade fut toujours constipée; elle est sujette à de violents et fréquents maux de tête; les digestions sont pénibles et lentes.

Du côté de l'appareil pulmonaire, rien actuellement; la malade eut des bronchites et une congestion à la base droite.

Le second bruit du cœur est très sec, même claqué.

Les mictions sont très fréquentes. Il y a un prolapsus utérin. Il existe un certain degré de surdité (sclérose) du côté droit. Mais c'est surtout le rhumatisme qui



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'Observation VIII.

C'est ce graphique qui est reproduit ailleurs (planche II, page 55), accompagné des tracés correspondants des autres éléments de l'urine.

attire l'attention par ses manifestations passées et présentes. La maladie, qui remonte déjà à plusieurs années, semble affecter avec prédilection les articulations des mains: la main droite présente des déformations avec

hypertrophie osseuse et dépôt de matières minérales au niveau de la dernière articulation des 2e et 5e doigts; la main gauche est plus atteinte et présente de semblables lésions au niveau des derniers articles des 2e, 4e et 5e doigts, mais surtout du médius; le pouce est à peu près indemne.

Au niveau de ces nodosités les douleurs sont vives, surtout la nuit.

La malade a néanmoins assez bon aspect; elle suit un régime alimentaire modéré; sa vie est calme et très sédentaire; il existe un certain degré d'adipose.

23 avril 1909, 1re analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.250 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,43	14,46
Urée	8,50	19,12
B. X.	0,336	0,75
A. U.	0,22	0,49
P^2O^5	0,84	1,89

La malade est mise au régime lacto-végétarien; l'acide thyminique est administré à la dose de 0 gr. 75 centigr. par jour en 3 comprimés, aux repas; la malade qui déjà s'est traitée de façon variée nous avertit de sa susceptibilité gastrique.

Dès le *1er mai*, je peux obtenir des urines et faire la 2e analyse :

URINES EN 24 HEURES : 2.250 cm³.

Urines claires, pâles; odeur ammoniacale.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,37	16,58
Urée	7,5	17,87
B. X.	0,504	1,134
A. U.	0,29	0,652
P^2O^5	0,782	1,759

3-6 mai, les douleurs persistent encore, bien qu'atténuées; les digestions sont toujours pénibles; la malade ressent des fourmillements intenses dans les doigts.

7-14 mai, les douleurs s'amoindrissent beaucoup; les douleurs de la région dorso-lombaire, surtout, semblent devoir complètement disparaître; dès cette époque on observe une amélioration extrêmement sensible dans l'état gastrique; les pesanteurs qui accompagnaient les digestions font place à un certain bien-être que nous avons souvent observé dans les cas où l'acide thyminique fut administré chez des dyspeptiques; presque tous ces malades signalèrent après une longue période de traitement non seulement un épanouissement de l'état général, mais encore une grande liberté gastrique non en rapport avec le médicament, sans doute, mais bien avec le régime alimentaire qui complète la cure.

La période du 14 au 23 est particulièrement bonne; la malade suit scrupuleusement son régime; elle n'accuse aucune douleur, mange et digère bien et signale seulement ces picotements et les fourmillements articulaires souvent constatés pendant l'administration de l'acide thyminique, et qui n'en constituent d'ailleurs pas un inconvénient.

Le 24 mai, je pratique la 3e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 950 cm³.

Urines pâles, troubles; odeur légère; réaction très acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	11,70	11,11
Urée	18,3	17,38
B. X.	1,47	1,39
A. U.	0,87	0,82
P^2O^5	2,07	1,96

On peut remarquer, sur le graphique ci-joint, que pendant toute la durée du traitement le taux de l'acide urique est resté très au-dessus du chiffre initial.

24-28 mai, l'état général se maintient très bon, mais quelques douleurs reviennent de façon fugace; l'état de l'appareil digestif est toujours excellent.

28 mai-4 juin, l'amélioration est toujours de plus en plus sensible; les doigts, beaucoup moins douloureux, prennent une certaine souplesse qui permet un travail assez suivi.

4 juin, 4e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.000 cm³.

Urines troubles, inodores, acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	8,19	16,38
Urée	8,7	17,4
B. X.	0,609	1,21
A. U.	0,302	0,604
$P^2 O^5$	1,417	2,834

5-15 juin, l'état se maintient excellent. La malade, qui doit quotidiennement monter des escaliers, le fait sans trop d'effort; les jambes sont souples, peut-être y a-t-il un peu d'essoufflement dû à l'obésité et à une certaine fatigue cardiaque. Mais surtout l'état général présente une amélioration remarquable, la malade n'est plus sujette aux faiblesses douloureuses dont elle se plaignait.

Le 17 juin, je fais une 5e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 2.500 cm³.

Urines claires; réaction très faiblement acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	8,19	20,47

	Au litre	En 24 heures
Urée	10,4	26 »
B. X.	0,58	1,45
A. U.	0,32	0,80
$P^2 O^5$	0,94	2,35

A partir de cette date l'état de la malade se maintient fort satisfaisant. Les doigts sont devenus très souples et peu douloureux; il semble que les nodosités des articulations restent stationnaires comme volume, mais permettent un jeu plus libre aux extrémités osseuses.

L'état général est excellent, la marche est facile, l'oppression extrêmement atténuée.

Le traitement a été continué jusqu'à la fin du mois de juillet. J'ai pu obtenir des urines et faire, le *26 juin*, une 6e analyse d'urines dont les résultats sont toujours très nets:

URINES EN 24 HEURES: 2.000 cm^3.

Urines un peu troubles, réaction acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7,37	14,74
Urée	9,6	19,2
B. X.	0,54	1,08
A. U.	0,33	0,66
$P^2 O^5$	1,19	2,39

Depuis la fin du traitement la malade continue à se porter relativement bien; il apparaît encore de brèves douleurs, mais l'affection semble réellement en voie de régression.

OBSERVATION IX

PSORIASIS & GOUTTE

Monsieur G..., 67 ans, rentier.

Le malade, qui a les antécédents d'un arthritique, n'a jamais eu de grande maladies, mais a toujours été sujet à la constipaion, aux céphalées, aux éruptions cutanées, aux douleurs articulaires.

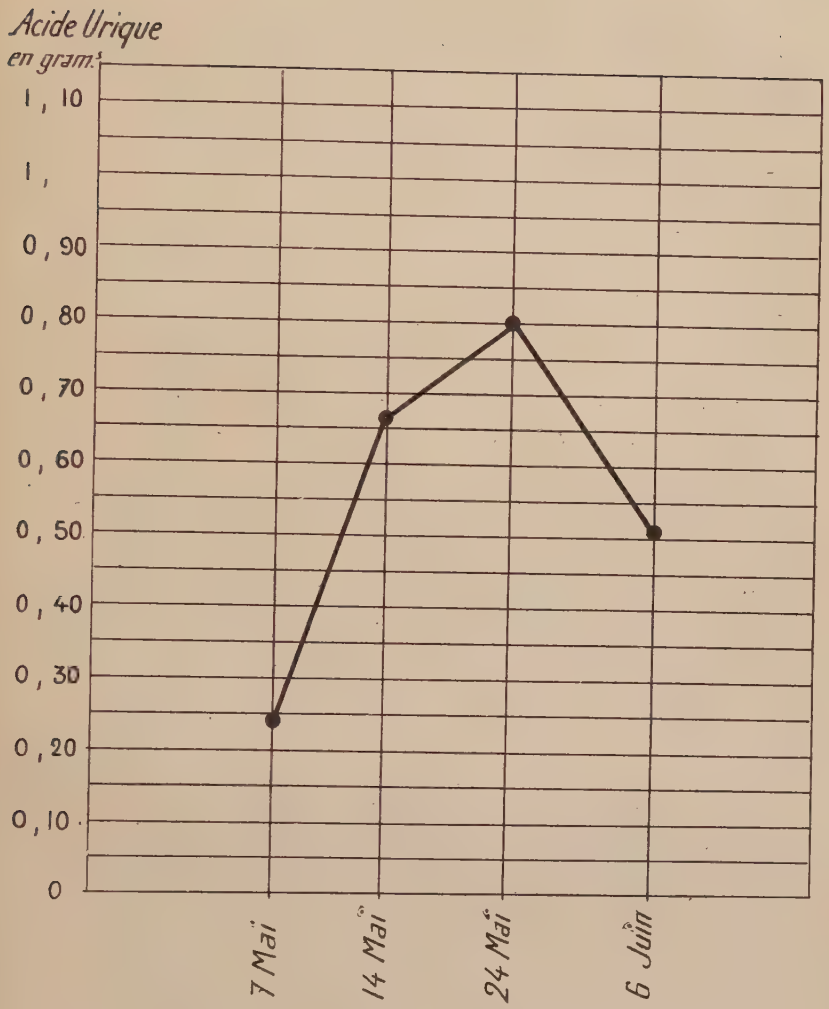
Un peu après 50 ans, il a vu débuter les accidents de la goutte et ceux du psoriasis. Les crises douloureuses furent d'abord rares; mais le psoriasis a suivi une marche régulière que n'a pu entraver aucun traitement local ni général.

Depuis deux ans, de grandes crises douloureuses se produisent au niveau des pieds et des mains; les articulations sont gonflées, tendues, extrêmement sensibles; les mouvements sont restreints et difficiles.

Le psoriasis a pris un très grand développement et a envahi presque toute la surface du corps, des membres, du cou et du cuir chevelu.

***

J'ai pu étudier de près ce malade pendant quelque temps et rechercher les modifications urinaires et symptomatiques que pouvait provoquer l'acide thyminique. La médication n'a pas été prolongée un temps suffisant pour observer de grands changements dans l'état de lésions aussi anciennes, mais j'ai pu noter d'assez curieux faits cliniques et faire quelques utiles analyses.



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'Observation IX.

Ce graphique est reproduit avec les autres tracés des éléments de l'urine dans l'étude pharmacodynamique de l'acide thyminique (pl. III, page 56).

Le 7 mai, le malade est entièrement couvert de squames psoriasiques; de plus, il souffre vivement de ses mains et de ses pieds dont les articulations sont rouges et tendues.

Je fais, avant tout traitement, une première analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm³.

Urines transparentes, faiblement acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	11,58	17,37
Urée	11,8	17,70
B. X.	0,37	0,55
A. U.	0,16	0,24
P^2O^5	1,04	1,56

A compter de ce jour le malade prend 0 gr. 75 centigrammes d'acide thyminique par jour et suit un régime alimentaire rigoureusement approprié.

8-14 mai : Le malade souffre toujours ; une desquamation légère et spontanée commence.

J'obtiens des urines et peux faire une seconde analyse *le 14 mai* :

URINES EN 24 HEURES : 1.120 cm³.

Urines rougeâtres, acides ; gros dépôt.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	11,81	13,22
Urée	16,4	18,36
B. X.	0,75	0,84
A. U.	0,60	0,67
P^2O^5	1,38	1,54

On peut, d'ores et déjà, constater une forte décharge urique qui va se prolonger assez longuement.

Du 14 au 24 mai, il ne se produit pas grande amélioration du côté de la douleur, mais la desquamation s'ac-

centue et devient générale; les mains, bien dégonflées, ont plus de souplesse mais sont encore très sensibles et par conséquent impotentes.

Le 24 mai, je fais une troisième analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.300 cm³.

Urines limpides; réaction fortement acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	10 »	13 »
Urée	15,5	20,15
B. X.	0,70	0,91
A. U.	0,62	0,80
$P^2 O^5$	1,20	1,56

Dès la fin de mai on constate une desquamation absolument complète sur toute l'étendue des lésions psoriasiques. Le malade, dont les articulations atteintes semblent physiquement très améliorées, se plaint toutefois encore et souffre, malgré la grande décharge urique que vérifie une dernière analyse faite *le 6 juin :*

URINES EN 24 HEURES : 1.000 cm³.

Urines très troubles, gros dépôt, odeur ammoniacale; réaction alcaline.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	10,8	10,8
Urée	8 »	8 »
B. X.	0,77	0,77
A. U.	0,51	0,51
$P^2 O^5$	1,26	1,26

Cette observation incomplète justifie de très sérieuses tentatives de médication thyminique dans les différentes *dermatoses* arthritiques.

OBSERVATION X

CRISE DE GOUTTE AIGUË

Madame M.., 57 ans, institutrice.

L'anamnèse ne révèle aucune grande maladie; la malade eut deux bonnes grossesses et deux enfants; elle a mené une vie assez sédentaire et suivi un régime alimentaire modéré ; mais, depuis de longues années, dont elle ne peut fixer le nombre, elle a vu débuter les symptômes de la maladie. Elle signale plusieurs crises douloureuses au niveau de l'articulation du gros orteil droit, mais je ne crois pas que, dans ces cas, il se soit agi de goutte aiguë typique; pourtant au moment où j'examine la malade, je constate un œdème chronique avec rougeur diffuse et grande sensibilité au niveau de l'articulation incriminée. Par surcroît, je signale un gonflement douloureux au niveau de la face interne de l'article tibio-tarsien du même côté.

La malade présente une légère arythmie cardiaque; son estomac fonctionne habituellement bien ; mais elle se plaint de violents maux de tête ; le sommeil est irrégulier. Au moment où je l'examine, il vient de se déclarer une très violente crise douloureuse intéressant l'articulation carpo-métacarpienne n° 2 de la main droite; cette articulation apparaît extrêmement gonflée, tendue; la peau présente une sensibilité superficielle remarquable, l'impotence fonctionnelle est presque absolue, la douleur irradie dans l'avant-bras. La malade, qui ne souffre pas habituellement de l'estomac, présente un état gastrique caractérisé par des nausées, de l'anorexie, des troubles dans les selles, une langue saburrale; la douleur vive ne permet qu'un sommeil médiocre. Cette crise était annoncée depuis plusieurs jours par des douleurs dans

les autres articulations déjà touchées, de la céphalée presque continue et un encrassement des articulations au réveil, tel que la malade ne les pouvait mouvoir qu'avec la plus grande difficulté.

Le diagnostic ne semble pas douteux, j'obtiens immédiatement des urines et on administre l'acide thyminique à la dose de 1 gramme *pro die* avec régime lacto-végétarien léger et continu.

La première analyse faite le 17 juin, avant tout traitement, donne les indications suivantes :

URINES EN 24 HEURES : 1.200 cm^3.

Urines claires, légèrement acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,24	11,08
Urée	16,4	19,68
B. X.	0,63	0,75
A. U.	0,25	0,30
$P^2 O^5$	1,19	1,42

Dès le second jour du traitement une sédation remarquable du symptôme douleur est à signaler.

Au bout de quatre jours, l'aspect de l'articulation malade est fort modifié; le gonflement est partiellement affaissé, la rougeur est très amoindrie et il se produit une légère desquamation pulvérulente; la sensibilité locale est affaiblie, les irradiations douloureuses n'existent plus. L'état gastrique persiste, mais entretenu par une légère grippe survenue pendant ce temps.

Environ huit jours après le début du traitement, la malade peut se considérer comme guérie; si l'état gastrique se maintient précaire, la crise douloureuse semble terminée; l'articulation intéressante n'a pas repris son volume normal, mais elle n'est plus rouge et presque

plus sensible. Nous remarquons que la sédation s'étend à des lésions plus anciennes et non visées, telles que la tuméfaction tibio-tarsienne droite, que j'ai signalée, et qui disparaît dès ce moment pour ne plus reparaître ultérieurement. En même temps l'articulation du gros orteil n'offre plus cet état douloureux chronique dont la malade se plaignait depuis plusieurs années.

Malgré la rémission si rapide des accidents, le traitement est poursuivi pendant près d'un mois, à compter de la fin des symptômes douloureux.

Très rapidement l'état général, fort ébranlé au moment de cette poussée aiguë, s'améliore jusqu'à une santé florissante; les raideurs matinales des articles s'atténuent; toutes les lésions anciennes semblent entrer en régression.

Le 13 juillet avant d'arrêter le traitement, je fais recueillir les urines, aux fins d'analyse :

URINES EN 24 HEURES : 1.200 cm^3.

Urines limpides, ambrées, inodores; réaction acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	8,89	10,66
Urée	13 »	15,6
B. X.	0,77	0,92
A. U.	0,44	0,52
P^2O^5	0,780	0,93

On peut de façon concluante rapprocher les chiffres de 0,30 (avant le traitement), et de 0,42 (en cours de traitement).

J'ai, depuis, souvent revu la malade qui n'a plus aucun accident et signale un *bien-être articulaire* particulier et qu'elle ne connaissait plus depuis longtemps.

OBSERVATION XI

RHUMATISME CHRONIQUE DÉFORMANT

Monsieur H..., 45 ans, tapissier.

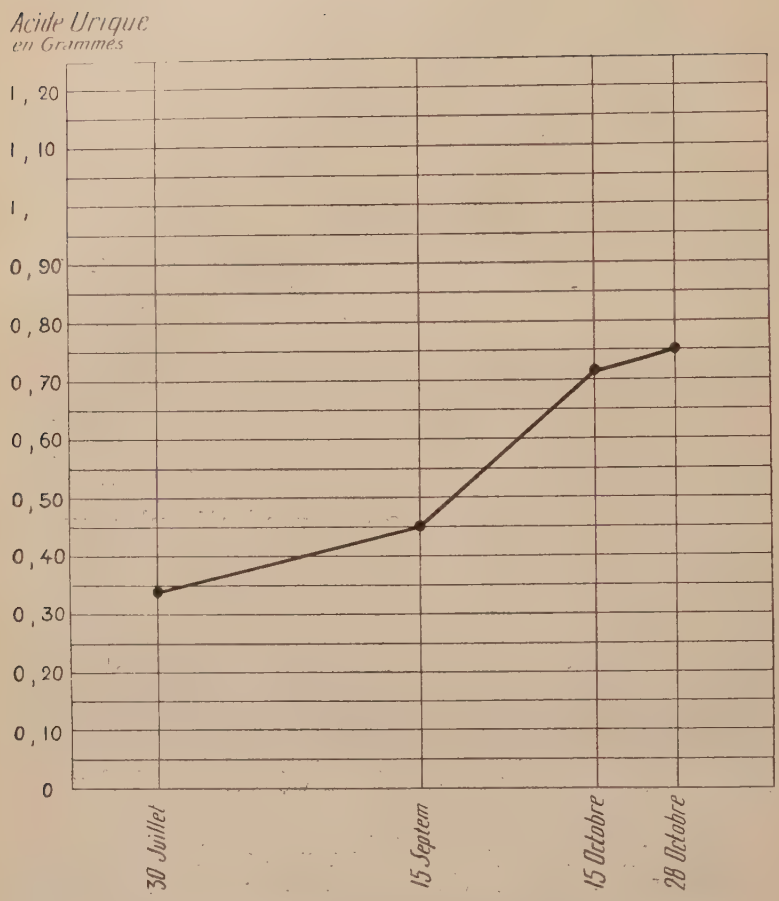
On ne trouve, dans les *antécédents héréditaires*, qu'un oncle particulièrement arthritique et rhumatisant.

Les *antécédents personnels* sont peu chargés : le malade, qui se souvient d'une congestion pulmonaire survenue à l'âge de 28 ans, a toujours mené une vie calme, peu active, et pris une nourriture abondante, chargée en viande, en vins généreux, etc.

L'affection a débuté, vers 30 ans, par les épaules, qui ont alors été le siège de poussées douloureuses vives, avec grandes exacerbations nocturnes.

Dès cette époque, on le trouve au régime et traité par périodes, et sans grand succès, car on voit la maladie gagner les coudes, où elle ne produit pas de grands ravages, puis les poignets et les doigts où elle s'installe avec une prédilection marquée dès le début. Depuis deux ans, il existe une grosse déformation, d'abord isolée, du médius droit, déformation qui est parfois le siège de crises fort douloureuses. Successivement il se forme des accumulations articulaires et juxta-articulaires dures et de nature minérale au petit doigt de la main droite, puis à l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index droit, puis au niveau de l'apophyse styloïde cubitale gauche, et enfin de l'apophyse styloïde cubitale droite.

Depuis quelques mois, le pied droit a commencé à donner des inquiétudes au patient, puis le pied gauche qui, lors du printemps de cette année 1909, fut le lieu d'une crise intéressant l'articulation du gros orteil. Enfin les genoux sont sensibles, et, au moment où il m'est



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'Observation XI.

Malgré le nombre restreint d'analyses, les chiffres sont assez curieux pour permettre ce graphique significatif.

donné d'examiner le malade, de légères souffrances viennent d'attirer son attention sur l'annulaire de la main gauche.

En dehors de toutes ces lésions, l'examen des autres appareils ne révèle aucun trouble important.

Je fais, le *30 juillet*, une première analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.100 cm³.

Urines limpides, inodores, acides.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,43	7,07
Urée	11 »	12,10
B. X.	0,46	0,50
A. U.	0,31	0,34
$P^2 O^5$	0,92	1,01

Le malade est mis au régime et au traitement (0 gr. 75 centigrammes d'acide thyminique *pro die*).

La quinzaine qui suit est tout de suite signalée par une amélioration sensible relative à la douleur et à l'état général. Je n'ai pas l'occasion d'analyser les urines du malade pendant la fin du mois d'août et le commencement de septembre, mais je peux surveiller attentivement l'évolution des symptômes physiques et fonctionnels. La tuméfaction du médius droit change peu à peu de consistance, elle traverse une période de ramollissement et, peu à peu, aboutit à la formation d'une nodosité articulaire volumineuse et assez dure, mais laissant la peau sus-jascente relativement libre et peu sensible. On observe de même un affaissement sensible des accumulations minérales de la styloïde gauche, puis de la styloïde droite. Les douleurs du petit doigt droit et de l'annulaire gauche disparaissent presque complètement. Il persiste quelques douleurs dans les pieds, mais le malade se fatigue chaque jour et n'a pas un seul instant suspendu ses occupations.

Le 15 septembre, je fais une seconde analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 1.300 cm³.

Urines très limpides, rougeâtres; réaction acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,20	8,06
Urée	16 »	20,8
B. X.	0,81	1,05
A. U.	0,35	0,45
$P^2 O^5$	1,32	1,71

Pendant la fin du mois de septembre, le malade suspend l'acide thyminique pendant une petite période, au cours de laquelle il observe dans les pieds d'assez vives douleurs qui lui rendent le sommeil difficile. Il reprend alors l'acide thyminique et voit le mieux continuer. Il me donne, le *15 octobre*, des urines que j'analyse avec les résultats suivants :

URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm^3.

Urines un peu troubles; réaction très acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	6,66	9,99
Urée	11,5	17,25
B. X.	0,63	0,94
A. U.	0,48	0,72
$P^2 O^5$	1,10	1,65

A compter de cette date, l'amélioration se poursuit, régulière, proportionnelle à la forte décharge urique signalée par la courbe de l'acide.

Une quatrième analyse, faite le *25 octobre*, en témoigne encore :

URINES EN 24 HEURES : 1.500 cm^3.

Urines claires, rougeâtres; réaction très acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	7 »	10,50
Urée	11,6	17,4
B. X.	0,60	1,41
A. U.	0,50	0,75
$P^2 O^5$	1,50	2,25

OBSERVATION XII

RHUMATISME DÉFORMANT

Madame S..., 60 ans; anciennement lingère.

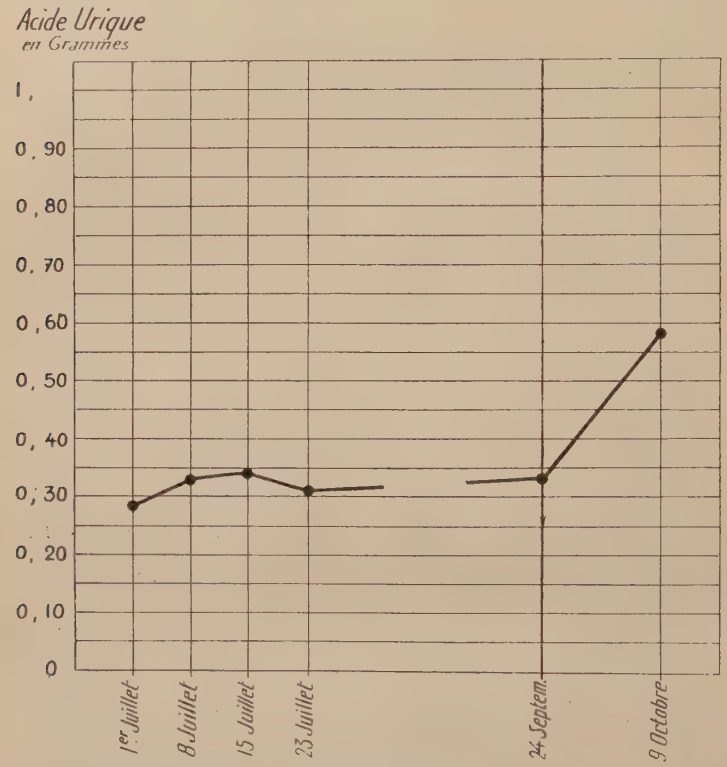
Les *antécédents héréditaires* comportent uniquement un grand-père perclus de rhumatisme.

La malade, qui habite un endroit humide, mène depuis fort longtemps une vie sédentaire, et les progrès de la maladie tendent à la rendre progressivement plus sédentaire encore.

La malade n'a jamais eu de grande maladie. Le début du rhumatisme s'est fait à 22 ans, brusquement au niveau des mains, puis successivement des coudes, des pieds; bientôt toutes les articulations ont été prises.

Au bout de 5 à 6 ans apparaissent les déformations. La malade a dû arrêter tout travail dès l'âge de 36 ans. Actuellement, elle présente un aspect extérieur assez satisfaisant : les cheveux sont partiellement blancs; la peau est saine; le cœur fonctionne bien, les poumons aussi; il existe un léger degré de laryngite chronique; l'estomac est régulier; il faut encore signaler une grande constipation. L'attention est particulièrement attirée par l'intensité des lésions articulaires. La main droite présente les déformations typiques de cette affection : déviation des

doigts et volumineuses nodosités. La main gauche est un peu moins atteinte, encore que très touchée. Les coudes sont déformés avec hypertrophie osseuse et tuméfaction périarticulaire. Les épaules sont peu atteintes, mais les



Tracé des variations de l'*acide urique* dans l'Observation XII.

genoux le sont un peu plus et les pieds sont le siège de lésions multiples.

Je ne trouve rien au niveau des oreilles.

Bien que cette malade ait donné peu de réaction au traitement, tant au point de vue des urines qu'au point de vue des symptômes, j'ai pu poursuivre quelque temps cette observation et dresser une courbe qui indique bien, par son allure, que l'acide urique n'est pas directement

en cause dans ce cas. Une semblable courbe n'en est pas moins instructive comme terme de comparaison.

1er juillet : Première analyse d'urines, avant traitement :

URINES EN 24 HEURES : 1.250 cm³.

Urines pâles, troubles, alcalines.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,59	11,98
Urée	9,2	11,5
B. X.	0,42	0,52
A. U.	0,23	0,28
P^2O^5	0,94	1,18

La malade est mise au régime et au traitement.

Le 8 juillet, la malade me donne des urines pour la seconde fois :

URINES EN 24 HEURES : 1.000 cm³.

Urines troubles, odeur faible; réaction neutre.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	9,94	9,94
Urée	11,5	11,5
B. X.	0,80	0,80
A. U.	0,33	0,33
P^2O^5	1,19	1,19

Le mois de juillet se passe sans grandes modifications, la malade souffre encore, il semble qu'un léger mieux se produise toutefois dans l'état général.

Le 15 juillet, je fais une 3e analyse d'urines :

URINES EN 24 HEURES : 630 cm³.

Urines troubles; réaction neutre.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	12,63	7,95
Urée	21 »	13,29
B. X.	1,15	0,72
A. U.	0,55	0,34
$P^2 O^5$	2,01	1,26

Une quatrième analyse d'urines, pratiquée le *23 juillet*, ne signale encore que de faibles modifications :

URINES EN 24 HEURES : 760 cm^3.

	Au litre	En 24 heures
B. X.	0,63	0,47
A. U.	0,42	0,31

Le mois d'août se passe sans grands changements du côté des symptômes; les douleurs ne disparaissent pas encore; la malade remarque toutefois certain soulagement du côté de l'état général. Une période est marquée par quelques troubles gastriques avec nausées et inappétence; sur mes conseils, la malade supprime l'acide thyminique et continue d'observer ces troubles; elle reprend alors l'acide thyminique, l'état gastrique disparaît naturellement quelques jours après.

Cet état se maintient pendant tout le mois de septembre; les douleurs et les raideurs articulaires persistent, mais depuis le début du traitement il n'est survenu aucune grande crise douloureuse. J'envisage ces cas douloureux rebelles dans l'avertissement qui précède les observations.

Une analyse, en date du 24 septembre, et portant uniquement sur l'acide urique, signale une élimination (en 24 heures) de 0,33 centigr. pour ce corps.

Le mois d'octobre apporte enfin quelques modifica-

tions, mais légères, dans l'état général et les douleurs, modifications contrôlées par une analyse d'urines du *9 octobre :*

URINES EN 24 HEURES : 1.000 cm³.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	4,79	4,79
Urée	12,5	12,5
B. X.	0,73	0,73
A. U.	0,58	0,58

La malade accuse des sensations de *fourmillements* dans les membres, ce que j'ai constaté souvent dans les périodes *efficaces* du traitement. Elle observe aussi des *fraîcheurs*, siégeant particulièrement au niveau des bras.

A partir de cette époque, je n'ai pas eu l'occasion de pratiquer de nouvelles analyses d'urines ; mais la malade continue à se traiter avec patience et a le plus grand espoir en les résultats.

J'ai publié cette observation, peu probante comme chiffres, mais tendant à montrer que le médicament précise de lui-même, par la marche des graphiques urinaires autant que par les symptômes, le caractère *formel* ou *relatif* de ses indications.

OBSERVATION XIII

RHUMATISME CHRONIQUE GOUTTEUX

Monsieur R..., 55 ans ; écrivain.

On trouve dans les *antécédents héréditaires* un grand-père rhumatisant chronique, et un père asthmatique.

L'anamnèse du malade n'apporte rien de particulier. Il y a eu dans l'enfance quelques abcès froids qui ont laissé des cicatrices caractéristiques. Le malade a toujours pris une alimentation très abondante, motivée par

un grand appétit et particulièrement chargée en viandes, gibier et boissons spiritueuses; il abuse également du café et du chocolat.

La maladie, annoncée par des périodes douloureuses sans conséquences locales bien sensibles, a débuté définitivement il y a 6 ou 7 mois par une crise articulaire assez longue aboutissant à la formation d'une accumulation de matière tophacée à l'extrémité de l'index droit, autour de l'articulation phalangino-phalangettienne.

Successivement, de nouvelles crises accompagnent la formation de semblables amas au niveau des articulations terminales du 5e et du 4e doigts de la même main droite.

Depuis, ces nodosités n'ont fait qu'augmenter, et assez rapidement, présentant de courtes périodes stationnaires ou de ramollissement, suivies de phases douloureuses, avec raideur articulaire locale et apparition de gonflement et de rougeur.

Le malade a remarqué lui-même que ces phénomènes se produisaient particulièrement à la suite des repas abondants qu'il lui arrivait de faire de temps à autre.

Le malade, il y a 3 ou 4 ans, a eu un peu de sucre dans l'urine. Il a ressenti quelques vertiges et observé un peu d'amaigrissement pendant cette période. Au moment où je l'examine, il existe encore une glycosurie légère, mais très nette. J'observe à cette période un certain degré d'emphysème; les bruits du cœur sont réguliers, mais le second temps est presque métallique. Le malade se plaint justement d'un état de malaise tout particulier depuis quelques jours, avec raideurs articulaires, réveils pénibles, céphalée presque continue. L'index droit, malade, est fort douloureux à la pression; toutes les articulations atteintes sont le siège d'une sensation d'engourdissement pénible.

Il existe un état habituel de constipation; l'estomac fonctionne mal, l'appétit est faible.

Je fais une première analyse d'urines, avant traitement :

URINES EN 24 HEURES : 1.180 cm³.

Urines légèrement troubles, rougeâtres, réaction faiblement acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	8,42	9,93
Urée	10 »	11,80
B. X.	0,98	1,15
A. U.	0,35	0,41
P^2O^5	1,48	1,74

Il existe, comme je l'ai dit, du sucre dans les urines.

Le malade se soumet au traitement de l'acide thyminique et à un régime d'autant plus strict que les habitudes alimentaires étaient plus irrégulières.

Dès le second jour du traitement, la sensation d'engourdissement douloureux des articulations lésées de la main droite disparaît.

Les raideurs articulaires qui rendaient le réveil pénible disparaissent également au bout de 3 ou 4 jours de traitement. Le malade urine avec abondance une urine limpide.

Quelques douleurs fugaces apparaissent dans les jambes pendant 2 ou 3 jours et sont dues à un excès de fatigue ; elles disparaissent rapidement.

Après une semaine de traitement, le malade observe une grande liberté dans le fonctionnement des jointures les plus atteintes. Il se traite encore une semaine et vient se faire examiner et apporter des urines : les nodosités juxta-articulaires de la main droite ont à peu près diminué de moitié; elles sont parfaitement indolores. L'état gastrique est parfait, l'appétit semble doublé; les céphalalgies ont complètement disparu. Le malade, qui ressent un bien-être général très marqué, peut vaquer librement à ses occupations.

Seconde analyse d'urines, après 15 jours de traitement :

URINES EN 24 HEURES : 1.700 cm^3.

Urines limpides, pâles ; réaction fort acide.

	Au litre	En 24 heures
Chlorures	5,02	8,53
Urée	14 »	23,80
B. X.	0,80	1,36
A. U.	0,49	0,83
P^2O^5	1,20	2,04

On peut utilement rapprocher les chiffres de l'acide urique : 0,41 d'une part et 0,83 de l'autre.

Je ne trouve plus de sucre dans les urines ; ce fait mérite d'être signalé à côté de plusieurs cas semblables du docteur Breton.

Les observations suivantes, ainsi que je l'ai indiqué dans l'avertissement, m'ont été communiquées par M. le docteur Breton, de Dijon, et ont été recueillies par lui, dans son service hospitalier ou parmi ses malades de ville.

OBSERVATION XIV

LITHIASE RÉNALE

Madame E..., 55 ans, deux grossesses. Goitre exophtalmique depuis quinze ans. Tendance à l'obésité. Sujette aux coliques hépatiques et surtout néphrétiques.

En juin 1906, cette malade consent à prendre trois comprimés par jour de solurol (acide thyminique), soit 0gr.75 centigrammes. Elle les croque simplement. Elle se soumet à ce traitement en raison de douleurs rénales violentes qui la contraignent au repos, et qui sont accompagnées de sable urinaire que l'on retrouve dans le vase.

Elle prend successivement 75 comprimés du médicament. Dès le début de la médication, les douleurs des reins sont un peu accrues, puis elles s'atténuent et disparaissent. En même temps, elle élimine une telle dose d'acide urique, qu'elle peut le recueillir au fond de son vase par cuillerées à café (textuel).

Puis, disparition absolue d'acide urique et retour à la santé complète. Elle échappe ainsi à une crise de colique néphrétique dont elle connaissait trop bien les prodromes. Jusqu'au 25 novembre, elle n'a plus souffert des reins et n'a point éliminé d'acide urique. A ce moment, réapparaissent les douleurs lombaires et le sable urique. D'elle-même, elle se remet à l'acide thyminique, à la dose de 0 gr. 50 centigr. par jour, et jusqu'ici la crise lithiasique a avorté.

OBSERVATION XV

ARTÉRIO-SCLÉROSE

Parmi les huit observations publiées dans notre mémoire sur l'acide thyminique, paru dans la *Presse médicale* du 4 avril 1906, figure à l'observation V le cas de M. C... Ce malade, artério-scléreux, était porteur d'un ensemble de symptômes morbides vraiment extraordinaire. Homme obèse, très grand, fort buveur, gros mangeur. Il y a de l'hypertension continue, de la dyspnée toxi-alimentaire, de coliques néphrétiques, des reins vraisemblablement sclérosés, un gros foie, une grosse rate, de l'insuffisance aortique avec retentissement diastolique. Lors d'une phase de rémission de la maladie, le malade, heureux des résultats, a repris le chemin du café; bref, il a accéléré la marche de ses lésions au point d'y succomber.

Ce que nous désirons consigner ici, c'est l'influence

vraiment heureuse qu'eut passagèrement l'acide thyminique, quand C... consentit à se soigner. L'examen des urines, fait avant le traitement thyminique, donne, au 22 janvier 1906 : densité 1.006, urée 25 gr. 120 milligr. par litre, acide urique 0 gr. 21 centigr. par litre, albumine traces indosables, sucre néant; quantité 1.000 grammes.

Après le traitement thyminique, à la dose de 1 gr. par jour; examen urinaire le 13 février : densité 1.025, acide urique 0 gr. 59 centigr. par litre, sucre néant, albumine 0 gr. 73 centigr. par litre, quantité 1.400 grammes.

4 mars. — Densité 1.025, acide urique 0 gr. 48 centigrammes par litre, albumine 0 gr. 25 centigr., quantité 1.200 grammes.

13 mars. — Densité 1.020, acide urique 0 gr. 51 centigrammes par litre, albumine 0 gr. 39 centigr., sucre néant, quantité 1.200 grammes.

20 mars. — Densité 1.021, acide urique 0 gr. 41 centigrammes par litre, albumine 0 gr. 20, sucre néant, quantité 1.300 grammes.

OBSERVATION XVI

RHUMATISME DÉFORMANT GÉNÉRALISÉ

M... Emile, 52 ans, charron, est entré à l'hôpital, salle des fiévreux n° 3, le 30 avril 1904, pour un rhumatisme déformant généralisé. Chez ses ascendants, rien de marquant à noter. Son père est mort à 76 ans d'une cardiopathie. Sa mère est morte à 73 ans, après avoir mis au monde douze enfants. Jusqu'à 35 ans, M... n'offre pas de passé morbide. Depuis, il souffre de coliques néphré-

tiques fréquentes. Dans ces cinq dernières années, les accès se reproduisent tous les deux mois. A 43 ans se montrent les premières manifestations du rhumatisme chronique déformant. A 47 ans, il devient impotent et infirme, ne pouvant plus faire aucun travail. En mai 1905, nous nous trouvons en présence d'un homme amaigri, immobilisé dans son lit, incapable de se lever, de s'asseoir sur son séant. On est obligé de le faire manger. Ses articulations coxo-fémorales — la droite surtout — sont ankylosées. Les épaules, les coudes sont frappés d'immobilité complète. Les doigts des mains sont déformés, déviés, présentant les nodosités caractéristiques, si bien que les mains sont impropres à tout usage.

En dépit d'un état si avancé et si grave, malgré le peu de chance de succès, nous conseillons l'acide thyminique à la dose de 0 gr. 75 centigr. à 1 gr. par jour. Après trois mois de traitement, notre malade ne souffre plus de ses articulations. Il n'y a pas de crises de coliques néphrétiques. Le malade peut quitter son lit et marcher seul avec des béquilles. Il peut s'alimenter seul, se servant de ses mains assez habilement. Ce cas clinique nous a particulièrement frappé et a vivement intéressé les élèves du service.

(Extrait de la *Presse médicale,* 4 avril 1906, obs. VI.)

Quand nous avons quitté le service d'hôpital, au 1er novembre 1905, M... quitte, quelques jours après, la salle des malades, se trouvant fort bien, marchant avec des béquilles, mangeant seul, coupant sa viande et son pain lui-même. Le 22 février 1906, il réclame une nouvelle admission, parce que de nouveau il souffre de ses articulations, parce qu'il redevient impotent, parce qu'il marche avec peine et ne se sert de ses membres supérieurs que très difficilement.

Six mois durant, M... n'a suivi aucun traitement. C'est

dans l'état ci-dessus décrit que nous le retrouvons au n° 4, quand la direction du service nous est confiée, au 1er mai 1906.

Pendant quinze jours, M... est mis en observation; on recueille ses urines des 24 heures et on les examine : avant le traitement :

Couleur jaune foncé;
Densité 1.009;
Réaction acide;
Dépôt assez abondant, non floconneux;
Quantité (jour de l'examen) 1.750 grammes;
Urée 7 gr. 690 milligr., à temp. + 15°. Total 13 gr. 45 centigr.
Acide urique 0 gr. 10 à 0 gr. 12 centigr. par litre. Total *0 gr. 17 centigrammes.*
Sucre néant.
Albumine 0 gr. 15 centigr. par litre. Total 0 gr. 26 centigrammes.

Régime alimentaire auquel fut soumis le malade : aux deux repas principaux, 25 centilitres de bouillon; 30 grammes de viande cuite à un seul repas, celui de midi; au souper un œuf la remplace. Les légumes préférés sont les pommes de terre dont il mange exclusivement ou presque, préparées de façon ou d'autre. 100 grammes de pain par repas, 15 centilitres de vin par repas, soit 30 centilitres par jour.

On commence le solurol (acide thyminique) le 15 mai, à raison de 0 gr. 75 centigr. par jour.

Le 27 mai, le dosage de l'acide urique a été fait par M. le pharmacien en chef.

Le 15 juin, dosage de l'acide urique : 1 gr. 261 milligr. par litre.

Le 15 juillet, dosage de l'acide urique: 1 gr. 20 centigr. par litre.

Le 20 septembre, dosage de l'acide urique : 0 gr. 60 centigrammes par litre.

A cette date, *M... ne prend plus d'acide thyminique depuis six semaines* et déclare spontanément qu'il ne se sent pas aussi bien que d'habitude.

5 octobre, dosage de l'acide urique : 0 gr. 67 centigr. par litre.

26 octobre, dosage de l'acide urique : 0 gr. 50 centigr. par litre.

Après avoir absorbé 25 comprimés à 0 gr. 25 centigr. d'acide thyminique, ce malade a pris l'acide pendant longtemps, sans périodes de repos, et n'a pas été incommodé.

Les doses quotidiennes ont varié de 0 gr. 75 centigr. à 1 gramme par jour. *L'albumine a disparu des urines* six semaines après le début du traitement thyminique.

Du 1er août au 10 septembre, il n'y a pas eu de traitement.

Résultats, très nets chez ce malade : Quand M... prend de l'acide thyminique, il se sent beaucoup mieux, ses membres sont plus souples, ses articulations ne sont plus douloureuses. Finalement, M... arrive à se servir seul, mange seul, coupe son pain et sa viande malgré les déformations des mains, se tient debout sans appui, marche de même dans la salle et avec l'aide d'une canne dans les cours.

OBSERVATION XVII

LITHIASE HÉPATIQUE ET RÉNALE

Madame X..., 52 ans, obèse, sujette aux accès de coliques néphrétiques et hépatiques, rendant à chaque moment du sable urique en quantité abondante. Cette personne est frappée de néphroptose droite, d'entéroptose et

d'entérite muco-membraneuse. Durant l'hiver 1905-1906 elle prit 6 flacons de comprimés d'acide thyminique, dosés à 0 gr. 25 centigr. Voici les renseignements que nous avons obtenus : Dès le début du traitement, elle eut d'assez vives douleurs rénales, ses urines augmentèrent de quantité, furent très pigmentées et l'acide urique éliminé fut plus abondant que de coutume. Toutefois, elle n'eut pas de crise de coliques néphrétiques.

Peu à peu, le dépôt d'acide urique se fit rare dans les urines, diminua et finalement disparut. En même temps l'urine s'éclaircissait, son volume devenait normal, et toute douleur rénale avait disparu. La marche, les longues promenades furent tolérées, avec une sensation de souplesse et d'allégement caractéristiques dans la région lombaire, sensation depuis longtemps inconnue. Fait important remarqué par l'intéressée, les crises néphrétiques attendues au printemps et pendant l'été ne se manifestèrent point. Récemment, nous avions encore des nouvelles (novembre 1906). Jusqu'ici, plus de sable urinaire, plus de crises rénales douloureuses et le sentiment de bien-être lombaire demeure.

Mme X... pense reprendre sa cure à l'acide thyminique pendant l'hiver 1906-1907 et elle espère échapper encore à de nouvelles phases rénales douloureuses.

OBSERVATION XVIII *(résumée)*

DYSPNÉE RATTACHÉE A LA DIATHÈSE URIQUE

Madame E..., 60 ans, obèse, ne prend aucun exercice, se plaint d'une dyspnée qui l'oblige à ne pas quitter son fauteuil. Elle est sujette à des débâcles uriques uri-

naires, alternant avec des crises pulmonaires congestives. Le cœur est sain. Le foie fonctionne bien et ne semble pas hypertrophié. Constipation relative. Ni sucre, ni albumine.

Elle se soumet au traitement thyminique pendant l'été 1905. Elle prend 0 gr. 75 centigr. d'acide par jour, mais ne peut le tolérer à cette dose. Elle ressent un malaise général, difficile à préciser, avec sensation de refroidissement intense. A la dose de 0 gr. 50 centigr., le médicament est supporté. Or, grâce à lui, il se fait par les urines une très abondante élimination d'acide urique, et six semaines après la première prise d'acide thyminique, Mme E... peut sortir, se promener et même gravir quelques faibles pentes sans éprouver de dyspnée. Pendant l'hiver 1905-1906, pendant l'été de cette dernière année, la malade continue l'emploi de l'acide avec des périodes de rémission. Elle maintient le bien acquis et peut se promener.

OBSERVATION XIX

RHUMATISME ARTICULAIRE SUBAIGU

Monsieur C..., 38 ans, fabricant de fours. Trois attaques rhumatismales articulaires aiguës généralisées. 1° en 1890, malade pendant deux mois ; 2° 1901, malade pendant trois mois, 3° dernière atteinte en janvier 1906. Pendant trois mois, crise aiguë avec envahissement successif de toutes les articulations. Depuis, jusqu'en septembre (date à laquelle C... vint nous voir), ce malade fut sous le coup de crises rhumatismales subaiguës. En outre il constatait avec ennui, vu sa profession, l'épaississement osseux avec déformation des coudes et des poignets, lésions que nous avons pu contrôler. Nous conseillons l'emploi de l'acide thyminique. C... le prend à la fin de

septembre. Un mois après nous revoyons le malade. Il a continué son traitement, mais n'a pu continuer l'acide thyminique, à la dose de 0 gr. 75 centigr. par jour. Il en ressentait les inconvénients suivants : d'abord un certain état de bien-être tout spécial; puis, lui succédait une sorte d'engourdissement cérébral avec fatigue mentale qui l'obligeait à rester allongé pendant une demi-heure. De lui-même, il trouve la dose tolérable, soit 0 gr. 25 centigr. d'acide.

Résultats : Augmentation de la force musculaire. Disparition des douleurs articulaires. Souplesse et sensation de légèreté des articulations. *Disparition presque complète des déformations osseuses* que nous avions consignées aux coudes et aux poignets. Disparition de la raideur articulaire de ces mêmes articulations. C... a pu reprendre ses pénibles occupations. Il nous a fait remarquer qu'au début du traitement thyminique, les urines, sans être beaucoup plus abondantes que de coutume, étaient plus pigmentées et plus chargées d'acide urique.

Au fur et à mesure de l'amélioration articulaire, les urines reprirent leur composition et leur aspect normaux.

OBSERVATION XX

HÉMIPLÉGIE DROITE ET DIATHÈSE URIQUE

M. l'abbé E..., 55 ans. Pas d'antécédents morbides dignes d'être notés.

En 1902, il fut atteint de poussées cérébrales congestives se traduisant par obnubilation intellectuelle transitoire, congestion encéphalique, céphalée frontale, bruissements d'oreilles, phosphènes lumineux. Insensiblement

parurent des désordres moteurs dans la moitié droite du corps. Sans qu'il y ait d'ictus, le malade ressentit des engourdissements, des fourmillements dans les membres droits qui furent lourds, maladroits, paresseux. Depuis 1904, il a de l'hémiparésie droite. Néanmoins, ce prêtre peut vaquer à son ministère et faire plusieurs kilomètres dans la journée. Seul, le membre supérieur droit est plus atteint et l'impotence plus accusée.

L'abbé remarque depuis longtemps qu'il élimine dans ses urines, à certains moments, les lundis surtout (conséquence des fatigues dominicales), un dépôt urique notable.

Le 17 janvier 1906, je commence le traitement par le solurol (acide thyminique), à la dose de 0 gr. 75 par jour. Ce traitement se continue avec des phases de repos jusqu'à cette époque.

Voici les résultats obtenus et consignés par le patient lui-même. Tout d'abord, les urines ordinairement troubles, de couleur rouge brique, ont pris, dès le lendemain même de la prise de l'acide thyminique, une teinte claire. Cette limpidité a persisté.

Peu à peu, disparurent les poussées cérébrales congestives. L'acide urique n'a plus précipité sous forme de dépôt dans les urines. Le membre inférieur droit s'est allégé dans ses mouvements et le supérieur, quoique plus détaillant, a gagné et retenu assez de force et de mouvements pour que l'abbé puisse exercer son ministère.

CONCLUSIONS

La discussion des expériences et observations précédentes nous conduit à ces brèves conclusions :

1° L'acide thyminique est formé dans l'organisme par désintégration des matières nucléo-albuminoïdes. Sa formation est parallèle à celle des bases puriques d'où dérive l'acide urique.

2° L'acide thyminique présente *in vitro* à l'égard de l'acide urique une double propriété :

a) Il le maintient en solution *sans le secours d'alcali ni d'aucun autre corps*, et dans des proportions variables avec la température et les quantités mises en jeu d'eau et de produits.

La solution ainsi formée est stable en présence des acides. Cette solution est le fait d'une combinaison thyminique-urique.

b) Mis au contact, dans une solution, avec un urate soluble, il *dissimule* l'acide urique de ce sel et empêche ou retarde la précipitation de cet acide par les réactifs courants capables de décomposer l'urate.

3° L'acide thyminique *physiologique* jouit vis-à-vis de l'acide urique normal de cette même propriété dissolvante et dissimulatrice constatée *in vitro*.

4° Il existe, dans les cas de diathèse goutteuse, un acide urique de synthèse, indépendant de la décomposi-

tion des nucléo-albuminoïdes, et qui ne comporte pas de dissolvant thyminique normal (Schmoll).

5° L'acide thyminique, introduit à dessein thérapeutique dans un organisme en proie à la diathèse goutteuse, y joue, vis-à-vis de l'acide urique de synthèse non éliminé, le même rôle que remplit l'acide thyminique normal à l'égard de l'acide urique normal.

Cette action se traduit par des modifications portant sur les symptômes physiques, sur les symptômes fonctionnels, sur les phénomènes généraux, et enfin sur l'élimination des éléments normaux et anormaux de l'urine (en particulier de l'acide urique).

6° L'acide thyminique ne produit aucune modification comparable :

a) Chez l'homme sain.

b) Chez l'animal sain (chien et chat).

7° L'acide thyminique présente une indication thérapeutique nette dans tous les cas où la cause morbide en jeu est l'acide urique.

8° L'acide thyminique n'a pas encore rencontré de contre-indications.

9° L'acide thyminique n'est pas un médicament toxique; on n'observe pas d'intolérance même pour l'ingestion de doses élevées. Il n'a pas encore été signalé d'accidents ni de cas d'idiosyncrasie relatifs à l'usage de ce corps.

BIBLIOGRAPHIE

Berthelot et Jungfleisch. Traité de chimie organique.

Bluth. Ueber Solurol (acide thyminique) und seine therapeutische Wirkung in einen Falle von schwere akuter Gicht mit Chiragra. *Medizinische Klinik,* p. 1393, 1905.

Bouchard. Maladies par ralentissement de la nutrition.

Breton. Sur l'acide thyminique. *Presse médicale,* 4 avril 1906.

Cantani. Specielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten. *Deutsch von Hahn.* Berlin 1880, Bd. II.

Cazeneuve. Sur l'excrétion de l'acide urique chez les oiseaux. *Compte-rendu de la Soc. biol.*, 1881, vol. XCIII, page 1155.

Cohn (Theodor). Beitrag zur Kenntniss des Stoffwechsels nach Thymusnahrung. *Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1898. Bd. XXV. S. 507.

Ebstein. Ueber den gichtischen Process. *Verhandlungen des zweiten medicinischen Congresses.* 1882.

Ebstein. Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden, 1882.

Ebstein. Beiträge zur Lehre von der harnsäure Diathese. Mit Dr. Delker und Dr. Sprague. Wiesbaden, 1891.

Fauvel. Société de Biologie. *Séance* du 21 juillet 1906.

Fenner (Robert). L'acide urique, son élimination mise en lumière d'après les recherches récentes. *The Lancet,* juillet 1905.

Fischer (Emil). Synthesen in der Puringruppe. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. 1899, Bd XXXII, S. 435.

Garrod. Article Gout in *Reynold's system of medicine.* London, 1866.

Gautier (Armand). Leçons de chimie biologique normale et pathologique. 1897.

Goto. Ueber die Lösung der Harnsäure durch Nucleinsäure und Thyminsäure. *Zeitschrift für physiol. Chemie.* 1900, Bd. XXX, S. 473.

Haig. Uric acid as a factor in the causation of disease. London, 1896.

Hess et Schmoll. Ueber die Besuchnungen der Eiweiss- und Paranucleinsubstanzen der Nahrung zur Alloxur-Körperausscheidung im Harn. *Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* v. 37, p. 243.

His. Die Ausscheidung von Harnsäure im Urin der Gichtkranken. *Archiv für klinische Medicin.* Bd. LXV, S. 156.

Horbaczewski. Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugetier-Organismus. *Monatsh. f. Chemie,* 1889, Bd 10, p. 624.

Hugounenq. Chimie physiologique et pathologique.

Kossel (A.). Ueber Nucleinsäure. *Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften.* 1893, Bd. XXXI, S. 496. *Dubois' Archiv.* 1893, S. 157; 1894, S. 194.

Kossel et Neumann. Ueber die Spaltungsprodukte der Nucleinsäure. *Sitzungsberichte der königlisch preussischen Akademie der Wissenschaften.* 1894, Bd. XVIII.

Kossel et Neumann. Ueber Nucleinsäure and Thyminsäure. *Zeitschrift für physiologische Chemie.* 1898, Bd. XXII, S. 74.

Labbé (Henri). La diathèse urique. Paris, 1908.

Magnus-Lévy. Ueber Gicht. *Zeitschrift für klinische Med.,* v. 36. 1898.

Martinet (Alfred). Les aliments usuels. Paris, 1907.

Minkowski. Die Gicht. Wien, 1903.

Minkowski. Ueber den Einfluss der Leber-Exstirpation auf den Stoffwechsel. *Archiv. für exper. Pathol. u. Pharmakologie,* v. 21, p. 89.

Murchinson. Clinical lecture on diseases of the liver. London 1877.

Panescu (G.). Acidul Thyminic si aplicarile lui in terapeutica. Teza di Bucaresti. 1908.

Reach. Ein Beitrag zum Stoffwechsel der Gicht. *Münch. med. Wochenschrift*, 1902, p. 1215.

Roberts. On the chemistry and therapeutics of gout and uric acid gravel. London, 1892.

Schittenhelm. *Zeitsch. für Physiol. Chem.*, 1904.

Schmoll. Stoffwechselversuch an einem Gichtkranken. *Zeitschrift für klinische Medizin*, v. 29, p. 510.

Schmoll. The chemical origin of cell nuclei. *American Journal of medical Sciences*, 1904.

Schmoll. Sur la formation de l'acide urique dans la goutte et les causes de sa précipitation dans les tissus. (Mémoire original.) *Archives générales de Médecine*, 1904.

Smith-Gerôme. Further proofs of the origin of uric acid from nuclein compounds and derivatives. *Journal of Physiology*, v. 25. 1899.

Spitzer. *Archives für Physiologie*, 1899.

Walker-Hall. The Purin bodies of Foods Stuffs and the role of uric acid in health and desease.

Weintraub. Ueber den Einfluss des Nucleins der Nahrung auf die Harnsäurebildung. *Berliner klinik. Wochenschrift*, p. 405. 1893.

Wiener. Ueber synthetische Bildung von Harnsäure im Thierkörper. *Beitrage zur chemischen Physiologie und Pathologie*, Bd 4, p. 42. 1902.

Zucker (Alfred). Theorie und Praxis in der Gichttherapie. *Therapeutische Monatshefte*, novembre 1905.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

AVANT-PROPOS 7

HISTORIQUE. 11

NOTIONS SUR LA CONSTITUTION CHIMIQUE DE L'ACIDE THYMINIQUE 15

Constitution ; formules; origines. 15
Propriétés de l'acide thyminique. 17
Préparation. 19
Impuretés 19
Dénominations diverses 20

ETUDE PHYSIOLOGIQUE. 21

Etude critique de la théorie de Schmoll, nouvelles hypothèses. 21

EXPÉRIENCES RELATIVES A L'ACTION DE L'ACIDE THYMINIQUE SUR L'HOMME SAIN ET SUR L'ANIMAL SAIN . 31

Action sur l'homme sain 31
Action sur le chien 37
Remarques sur la formation des précipités d'urates et les urines 41
Action sur le chat. 46

ACTION PHARMACODYNAMIQUE ET DONNÉES CLINIQUES . 49

Evolution des symptômes physiques. . . . 49
Evolution des symptômes fonctionnels . . . 51
Evolution des phénomènes généraux. . . . 52
Influence de l'acide thyminique sur les éléments de l'urine 53

PAGES

INDICATIONS, CONTRE-INDICATIONS. 59

Accidents, Remarques diverses 61

PRÉPARATIONS PHARMACOLOGIQUES. 62

POSOLOGIE 64

TOLÉRANCE 66

INCOMPATIBILITÉS 68

Action du chimisme gastrique. 69

OBSERVATIONS 70

Avertissement ; Discussions ; Remarques sur les données de la clinique 70

Observations 74

CONCLUSIONS 149

BIBLIOGRAPHIE 151

MODERNE IMPRIMERIE, 7, RUE ABEL-HOVELACQUE, PARIS.